

Vergleichende Untersuchungen
der 24-Stunden-Tagesrhythmik von
Thyreoidea - stimulierendem Hormon (TSH),
Trijodthyronin (T3, Thyroxin (T4) und
Cortisol bei endogen depressiven
Patienten

Ursula Ullrich

*Les
Minden
1906*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr.med. H. Hippus

Vergleichende Untersuchungen der 24-Stunden-Tages-
rhythmik von Thyreoidea - stimulierendem Hormon
(TSH), Trijodthyronin (T3, Thyroxin (T4) und
Cortisol bei endogen depressiven Patienten.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Ursula Ullrich
aus
München
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.1986

Herrn Prof. Dr. med. H. Hippius danke ich für die Ermöglichung der durchgeführten Untersuchungen an der Universitäts-Nervenlinik München.

Frau Dr. med. R. Zimmer gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Dissertationsarbeit, für Rat und hilfreiche Diskussionen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. <u>Einleitung</u>	1
1.1 Allgemeine Bemerkungen zur Bedeutung der Rhythmuskforschung	1
1.2 Anwendung der Rhythmuskforschung in der biologischen Psychiatrie	2
2. <u>Literaturübersicht</u>	3
2.1 Spezielle Forschungsergebnisse zur Hypothalamo-Hypophysen-Schilddrüsen (HHS)- bzw. zur Hypothalamo-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHNNR)-Achse	3
2.2 Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)	4
2.3 Trijodthyronin (T3), Thyroxin (T4)	7
2.4 Cortisol	8
2.5 Beziehungen zwischen der HHNNR-Achse und der HHS-Achse	9
3. <u>Arbeitshypothese</u>	10
4. <u>Physiologische und pathophysiologische Vorbe- merkungen</u>	12
4.1 zentrale und periphere Wirkung der Schilddrüsenhormone	14
4.2 Hypothyreose	14
4.3 Hyperthyreose	16
4.4 Methoden zur Bestimmung der Funktion der HHS-Achse	17

5. <u>Methodik</u>	19
5.1 Patienten	19
5.1.1 Einschlusskriterien	19
5.1.2 Ausschlusskriterien	20
5.1.3 Medikation	20
5.1.4 Behandlungsdauer	21
5.1.5 Aufklärung der Patienten	22
5.1.6 "Drop-outs"	22
5.2 Probanden	22
5.2.1 Einschlusskriterien	23
5.2.2 Ausschlusskriterien	23
5.3 Experimentelles Design	23
5.3.1 Blutentnahme	24
5.3.2 Untersuchungsmilieu	27
5.4 Biochemische Analysen	27
5.4.1 TSH	28
5.4.2 T4	28
5.4.3 T3	29
5.4.4 Cortisol	30
5.5. Statistik	31
6. <u>Ergebnisse</u>	32
6.1 24-Stundenprofile der TSH-Tagesausschüttung und Analyse der 24-Stunden-Mittelwerte	33
6.2 24-Stundenprofile der T3-Tagesausschüttung	39
6.3 24-Stundenprofile der T4-Tagesausschüttung	43
6.4 24-Stundenprofile der Cortisol-Tagesaus- schüttung und Analyse der 24-Stunden-Mittel- werte	46
6.5 Vergleich der 24-Stundenprofile von Cortisol und TSH.	52

7. <u>Diskussion</u>	54
7.1 TSH-Sekretionsmuster im 24-Stundenprofil	54
7.2 Einfluß der Medikation auf den TSH-Spiegel	57
7.3 Therapieversuche der endogenen Depression mit HHS-Achsenhormonen	60
7.4 T3- und T4-Sekretionsmuster im 24-Stunden- profil	61
7.5 Cortisol-Sekretionsmuster im 24-Stundenprofil	63
7.6 Beziehungen zwischen HHNNR-Achse und HHS-Achse	65
8. <u>Zusammenfassung</u>	68
9. <u>Literaturverzeichnis</u>	69

Abkürzungen

TSH:	Thyreoidea stimulierendes Hormon
T3:	Trijodothyronin
T4:	Thyroxin
HHS-Achse:	Hypothalamo-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
HHNNR-Achse:	Hypothalamo-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
TRH:	Thyreoidea-Releasing-Hormon
HVL:	Hypophysenvorderlappen
ACTH:	Adrenocorticotropes Hormon
LATS:	Long Acting Thyroid Stimulator
AD:	Antidepressiva
ED:	Endogene Depression

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Bemerkungen zur Bedeutung der Rhythmusforschung

Zyklen bestimmen unser menschliches Leben. Darin liegt ein uraltes Wissen. Zyklische Veränderungen, niemals Verharren in einem Zustand, dies scheint das Prinzip zu sein, nach dem der Kosmos, die Erde und die Natur konzipiert sind.

Rhythmen in der Natur, die Änderungen von Tag und Nacht, Ebbe und Flut und die Jahreszeiten bestimmen die menschliche Existenz. Wir selbst wiederholen in uns diese Rhythmen der Außenwelt, die uns vorgegeben sind, indem unsere biologischen Uhren mit den äußeren Zeitgebern in Beziehung stehen.

Nahezu jede Funktion des Organismus hat ihr eigenes charakteristisches Timing und Verhalten innerhalb dieses 24-stündigen oder auch cirkadian genannten Rhythmus. An jedem Tag steigt die Körpertemperatur vom frühen Morgen an zu einem Abendhoch(52). Am Abend hat das Growth-Hormon ein kurzes Maximum(140).Melatonin wird nachts von der Hypophyse sezerniert(170).Cortisol steigt während der nächtlichen Stunden an, um ab den frühen Morgenstunden langsam wieder abzufallen (142).

Über die Gründe für dieses zyklische Geschehen in uns selbst wird spekuliert. Eine normale zeitliche Strukturierung scheint für die Gesundheit essentiell zu sein, insbesondere da eine experimentelle Störung der Phasen von cirkadianen Rhythmen das emotionale Wohlbefinden, die geistige Wachheit, die Ausgeglichenheit, die Thermoregulation, den wiederherstellenden Effekt des Schlafes und anderes beeinträchtigen können (4,26,52,155).

Cirkadiane Rhythmen erlauben es dem Organismus sich an

zyklisch sich verändernde Bedingungen der Umwelt anzupassen. Mit der Fähigkeit, die Zeiten der verschiedenen Funktionsabläufe sinnvoll zu koordinieren, kann er eine Reihe hochspezialisierter Funktionsmuster herstellen, die u.a. die Besonderheit dieses Organismus ausmachen.

Cirkadiane Rhythmen sind endogen, d.h., ihre Ursache und Entstehung konnten bisher nicht erklärt werden. Schrittmacherzellen, wie sie in den suprachiasmatischen Kernen des Hypothalamus gefunden wurden, scheinen zumindest bei Säugetieren eine Rolle zu spielen (108).

1.2 Anwendung der Rhythmusforschung in der biologischen Psychiatrie

Aufgrund der vorbeschriebenen Beobachtungen liegt die Vermutung nahe, daß eine Störung des zentral integrativen internen Zeitgebers zu einem krankheitsauslösenden Faktor werden kann.

Dies kann sich in einer Beeinträchtigung des menschlichen circadianen Systems und seiner Fähigkeiten auf Stimuli der Umwelt zu reagieren zeigen.

Für psychiatrische Erkrankungen, speziell die Depression und manisch-depressive Zustände könnte dies zuzutreffen. Ganz bestimmte klinische Erscheinungsbilder in der Depression geben zu dieser Vermutung Anlaß: ein gestörtes Schlafverhalten mit typischerweise frühmorgendlichem Erwachen, eine ausgeprägte Tagesschwankung der Befindlichkeit (116), die Tatsache, daß jahreszeitliche Veränderungen möglicherweise depressionsauslösend sein können (43) und die Zyklizität der Erkrankungsphasen. Seit der Entdeckung, daß in der endogenen Depression auch circadiane Rhythmen der Hormonsekretion verändert erscheinen (139,143), ist das Interesse an Untersuchungen

dieser hormonellen Systeme in der psychiatrischen Forschung rasch gestiegen.

Papoušek machte 1975 folgende Feststellung: "In dem Konzept über die Pathogenese der Zykllothymie wird als Anlage bedingte Grundstörung eine Insuffizienz innerer Synchronisationsmechanismen angenommen. Die manifeste Erkrankung geht mit einer quantitativ erfaßbaren äußeren oder inneren cirkadianen Desynchronisation einher" (116). Diese Desynchronisationshypothese innerhalb der neuroendokrinologischen Forschung wird zur Zeit für die Entstehung der Depressionen und der depressiv-manischen Zustände sehr intensiv diskutiert. Dabei wird unter äußerer Desynchronisation eine Situation verstanden, in der sich die inneren Rhythmen eines Organismus unabhängig machen vom äußeren Zeitgeber, wie z.B. dem Tag-Nachtrhythmus, dagegen beschreibt der Begriff der inneren Desynchronisation das gleichzeitige Vorkommen unterschiedlicher cirkadianer Frequenzen innerhalb ein und desselben Organismus (7).

2. Literaturübersicht

2.1 spezielle Forschungsergebnisse zur HHS-Achse bzw. zur HHNNR-Achse

Das Hauptaugenmerk der biologisch-psychiatrischen Forschung konzentriert sich inzwischen auf die veränderten Sekretionsmuster einiger wichtiger hormoneller Regulationssysteme: Der Hypothalamo-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHNNR)-Achse, mit Cortisol als dem wichtigsten Vertreter und nach über 25-jähriger Forschungsarbeit ausführlichst untersucht, in neuerer Zeit auch der Hypothalamo-Hypophysen-Schilddrüsen (HHS)-Achse. Diese und die Hypothalamo-Hypophysen-Growthhormon (HHGH)-Achse, auf die wir in dieser Arbeit nicht näher eingehen, gelten in der Neuroendokrinologie als

bedeutende Selbstregulationssysteme über negative Feedback-Mechanismen (135).

Der enorme Wissenszuwachs, die Veränderungen in der Depression betreffend, ist vor allem methodischen Fortschritten in der Psychoneuroendokrinologie zu verdanken. Diese verhalfen ursprünglich zu der Entdeckung, daß die meisten Hormone einem ausgeprägten circadianen Hormonsekretionsmuster folgen. Seit der Entwicklung des Radioimmunoassays durch Yalow (181) und dessen weitgehende Automation sind sowohl die Erfassung sehr kleiner Konzentrationen vieler Polypeptid- und Steroidhormone im Serum als auch eine schnelle, rationelle Messung der Hormonkonzentrationen für größere Untersuchungsreihen möglich geworden. Schließlich führte die Verbesserung der Labortechniken zur Erkenntnis, wie wichtig häufige Blutabnahmen für die Bestimmung und Charakterisierung eines Hormonsekretionsmusters sind. In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, den noch ungeklärten Zusammenhang der basalen circadianen Hormonsekretion von Thyreoidea stimulierendem Hormon (TSH), Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) aus dem Hypothalamo-Hypophysen-Schilddrüsen (HHS)-Achsen-system während der endogen depressiven Erkrankung zu beschreiben. Gleichzeitig wurde aus dem Hypothalamo-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHNNR)-Achsensystem eine Bestimmung der circadianen Cortisolausschüttung durchgeführt.

Im Gegensatz zu der in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchung der basalen Hormonsekretion liegen den bisherigen Befunden zu dieser Fragestellung meist Ergebnisse stimulierter Hormonsekretion zugrunde.

2.2 TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon)

Mit der Verbesserung der Bestimmungstechnik konnte Nicoloff 1970 zum ersten Mal einen Rhythmus der TSH-Ta-

gessekretion nachweisen (113). Inzwischen ist nach Arbeiten von Weeke (163), Azukizawa (9), van Cauter (160) die Exstanz des cirkadianen Rhythmus in der basalen TSH-Ausscheidung ausführlich dokumentiert (58).

Nachts wird ein Maximalpeak erreicht, der von längerer Dauer und größerer Amplitude ist als die kurzen episodischen Sekretionsschübe, die über den ganzen Tag verteilt auftreten. Dieses Verhalten gleicht anderen Hormonen des Hypophysenvorderlappens (HVL).

Wenige Arbeiten beschäftigten sich bis jetzt mit der basalen, d.h. unstimulierten cirkadianen TSH-Sekretion in der Depression.

Weeke und Weeke untersuchten in einer Gruppe von endogen depressiven gemischtgeschlechtlichen Patienten die TSH-Tagesschwankung (165). Sie konnten zeigen, daß mit der Schwere der Depression der im gesunden Zustand ausgeprägte Unterschied zwischen Tag- und Nacht-TSH-Wert abnimmt, bzw. ganz ausbleibt. Die Schilddrüsenfunktion mit der Sekretion von T₃ und T₄ blieb davon unbeeinflusst.

Es wurde auch der Versuch unternommen, mögliche Unterschiede zwischen monopolar und bipolar depressiven Patienten bezüglich der TSH-Werte aufzudecken. In dieser Absicht untersuchten Goldstein und Mitarbeiter 1980 die 24-Stunden-TSH-Ausscheidung bei endogen depressiven Patienten (59). Obwohl die Werte noch im Normalbereich lagen, fanden sie bei monopolar depressiven Patienten niedrigere Werte als bei gesunden Kontrollen. Außerdem variierten die Maximalwerte bezogen auf den 24-Stunden-Mittelwert sehr stark. Bipolar depressive Patienten unterschieden sich nicht von den Kontrollen.

Neben der relativ geringen Anzahl von Arbeiten, die sich mit den Veränderungen der basalen, cirkadianen TSH-Sekretion in der Depression befassen, existieren sehr viele Studien, die die TSH-Antwort auf exogen verabreichtes TRH (Thyreoida Releasing Hormone) während dieser Krankheit zum Thema haben (73,77,78,91,93,95).

Der TRH-Test ist ein Standardtest, der sich zur Diagnose von Störungen innerhalb der HHS-Achse durchgesetzt hat. Dabei besteht zwischen basalem TSH-Level und dem Ausmaß der TSH-Antwort auf TRH eine hohe Korrelation (145). In 40 bis 50 % der endogen depressiven Patienten scheint die TSH-Antwort auf TRH-Gabe verringert im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (141). Laut Angaben aus der Literatur geht mit der Krankheitsbesserung ein Wiederanstieg der TSH-Antwort im TRH-Test einher (78). Eine konstant verbleibende erniedrigte TSH-Antwort scheint jedoch trotz klinischer Besserung eine schlechte Prognose für den weiteren phasenhaften Krankheitsverlauf anzudeuten (79).

Versuche, den TRH-Test als ein Hilfsmittel zur diagnostischen Differenzierung zwischen unipolar und bipolar depressiven Krankheitsbildern zu verwenden, kamen bisher nicht zu einem eindeutigen Ergebnis (56,59,78). Es ist festzuhalten, daß eine verminderte TSH-Antwort nicht spezifisch für die Depression ist. Auch Patienten mit Anorexia nervosa, Alkoholismus oder Patienten, die unter einer unipolar endogenen manischen Symptomatik leiden, zeigen in manchen Fällen dieses Phänomen (14,32,183). Arbeiten über die TRH-induzierte TSH-Antwort bei Anorexia nervosa Patienten berichten häufig von einer, wenn nicht verminderten, so doch verzögerten TSH-Ausschüttung (32,124).

Es gibt andere Faktoren, die in die Sekretion von TSH eingreifen: Kälte aktiviert die TSH-Ausschüttung (158). Bei schwerem Streß ist sie vermindert (180), während hierbei die Schilddrüsenhormone unverändert sind oder ansteigen können. Zunehmendes Alter, männliches Geschlecht, chronische Nierenschwäche, wiederholte Gabe von TRH, aber auch Somatostatin, Neurotensin, Dopamin, Schilddrüsenhor-

mone, Glukokortikoide und Östrogene stellen Faktoren dar, die an der TSH-Regulation beteiligt sind (33,39, 52,55,88,97,107,114,138,142,147,153,170). Der Grund, warum in einigen Fällen psychischer Erkrankungen der TRH-Test negativ ausfällt, ist unbekannt. Ganz allgemein ist es jedoch auffallend, wie wenig die Veränderungen des basalen TSH-Wertes und der Schilddrüsenfunktion während der Depression in der Literatur beschrieben werden.

2.3 T3 (Trijodthyronin), T4 (Thyroxin)

Wie oben erwähnt, beeinflußt das System der HHS-Achse durch hochempfindliche Feedback-Regulationsmechanismen fein abgestimmte Gleichgewichtszustände der beteiligten Hormone. Eine Verminderung der TSH-Sekretion stellt sich 15 - 45 Minuten nach T4- oder T3-Gabe ein. Die TSH-Ausschüttung nach TRH-Gabe erfolgt innerhalb von 2 Minuten (100).

Patienten mit einer Schilddrüsenerkrankung zeigen auffallende psychiatrische Veränderungen, wobei depressive Symptome, die in der Hypothyreose auftreten, im Vordergrund stehen (173, näheres siehe Pathophysiologie). Umgekehrt wird in psychiatrischen Erkrankungen eine erhöhte Inzidenz von Veränderungen der Schilddrüsenhormone festgestellt. Carney und Mitarbeiter (18) fanden bei 20 % der psychiatrischen Zugänge, insbesondere bei Frauen Schilddrüsenveränderungen. Ein erniedrigter T4-Spiegel fand sich bei psychotisch-depressiven, jedoch nicht bei neurotisch-depressiven Patienten oder Gesunden (136).

Befunde darüber, ob ins pathologisch veränderte T3- bzw. T4-Werte in der Depression existieren, fallen jedoch sehr uneinheitlich aus (80,91,136).

Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse zeigten sich bezüglich der Existenz eines circadianen Rhythmus der Schilddrüsenhormone. Untersuchungen hierzu wurden fast ausschließlich an gesunden Probanden durchgeführt. So fanden Weeke und Gundersen 1978 eine rhythmische Tagesausscheidung von T3 mit niedrigeren Tageswerten und höheren Nachtwerten, für freies T4 war dieser Rhythmus weniger deutlich (164).

Andere Arbeiten kamen zu sehr verschiedenen Ergebnissen. Untersuchungen über eine circadiane Rhythmik von T3 und T4 in der Depression wurden bisher nur von wenigen Autoren beschrieben (80).

2.4 Cortisol

Den Veränderungen innerhalb der HHNNR-Achse und übergreifender Gebiete hat die Forschung im letzten Vierteljahrhundert die größte Aufmerksamkeit gewidmet. Seit der ersten Beschreibung einer Tagesrhythmik von 17-Ketosteroiden durch G.Pinkus 1943 (125) ist die Forschung zu sehr präzisen Ergebnissen bezüglich der 24-Stunden-ACTH (Adrenocorticotropes Hormon)- bzw. Cortisol-Ausscheidung gelangt. ACTH und Cortisol sind einer eindeutigen circadianen Sekretionsschwankung unterworfen (144).

Tiefste Blutwerte werden dabei in den ersten Stunden nach Schlafbeginn und Höchstwerte am Morgen zur Zeit des Erwachens erreicht (82,83,141). Bei 20-minütiger Messung der Cortisolkonzentrationen konnten außerdem Phasen infradianer Sekretion, d.h. Phasen in einem Rhythmus, der kürzer als 24 Stunden ist, erfaßt werden, die den sinusoidalen Kurvenverlauf der Tagesausscheidung überlagern.

Viele Untersuchungen weisen auf eine erhöhte NNR-Aktivität in der endogenen Depression hin.

Daß es sich bei dieser Aktivitätssteigerung nicht um ein unspezifisches Streßphänomen, sondern um ein neurokrines Korrelat der endogenen Depression handeln soll, wurde von Sachar (143) und von Carroll und Mitarbeitern (19) begründet. Aufgrund der veränderten Cortisol-tagessekretion und aus dem Verhalten auf pharmakologische Suppression (Dexamethasontest) wird diskutiert, ob eine übergeordnete Störung im zentralen Nervensystem als Ursache sowohl der Depression als auch des erhöhten Cortisolspiegels anzunehmen ist (19,48).

Eine andere Hypothese, 1978 von Halberg formuliert und von Pflug und Tölle, Wehr und Goodwin weiterverfolgt, nämlich, daß der endogenen Depression ursächlich eine Störung im circadianen System zugrundeliege, konnte bisher nicht eindeutig bewiesen werden (64,121,167,168). Ähnlich der eben erwähnten Desynchronisationshypothese ist auch der Befund einer verminderten Schwingungsbreite der Tagessekretion von Cortisol (144) innerhalb der endogen depressiven Erkrankung bis heute eine nicht gesicherte Tatsache.

2.5. Beziehungen zwischen der HHNNR-Achse und der HHS-Achse

Pharmakologische Dosen von Glukokortikoiden heben den nächtlichen TSH-Anstieg auf (51,118) und reduzieren den basalen TSH-Spiegel (133,153). Ein erhöhter Cortisolspiegel im Serum verhindert eine normale TSH-Antwort auf TRH-Gabe (132). Bei maximaler Suppression der Hypophysen-Schilddrüsen-Aktivität durch exogene T3-Zufuhr ist es möglich, mit hohen Dosen von Corticoiden eine zusätzliche Reduzierung der Restaktivität zu erreichen (100). Aufgrund dieser Befunde vermutete man, daß die circadianen Veränderungen der TSH-Sekretion und die Höhe des basalen TSH-Spiegels im Blut eine Folge des primärbestimmenden Tagesrhythmus der Nebennierenrindenfunktion darstellt (94,113,133).

3. Arbeitshypothese

Über Veränderungen der circadianen Rhythmik der basalen TSH-Ausschüttung in der endogenen Depression lagen zu Beginn unserer Untersuchungen im Jahre 1978 nur wenige Ergebnisse vor (73,175).

Daran hat sich in den folgenden Jahren kaum etwas geändert. Auslösendes Moment für die im folgenden beschriebene Untersuchung war ein von uns erhobener Einzelbefund der circadianen TSH-Konzentration bei einer Patientin mit einer endogenen Depression.

Die Werte waren stark erniedrigt und ohne eine erkennbare Tagesrhythmik, ganz im Gegensatz zu Befunden an gesunden Probanden. Ende 1978 veröffentlichten Weeke und Weeke eine Arbeit, die zum erstenmal in der Literatur die basale TSH-Veränderung in der Depression zum Thema hatte (165).

Darin wurde unser Ausgangsbefund bestätigt. Eine genauere Beschreibung der circadianen TSH-Rhythmik bei Verwendung einer vergleichbaren Kontrollgruppe und mit stündlichen Kontrollen der Hormonensekretion erschien uns daher angebracht.

Zur Erfassung der Sekretionsfunktion der Schilddrüse galt uns die gleichzeitige Bestimmung der circadianen Rhythmik der Schilddrüsenhormone T3 und T4 als unerlässlich, zumal ein circadianer Rhythmus dieser Hormone noch nicht gesichert war.

Um unsere Ergebnisse über eventuelle Störungen der HHS-Achse mit denen der HHNNR-Achse in Beziehung setzen zu können, sollte ebenfalls eine Bestimmung der circadianen Cortisolsekretion erfolgen. Ein Zusammenhang bzw. Nichtzusammenhang dieser beiden Achsen gilt in der Literatur bisher als nicht gesichert (95).

Letzterer Schritt war notwendig, um die Interpretation der Ergebnisse in einem größeren Rahmen zu ermöglichen. Wir formulierten daher unsere zu überprüfende Arbeitshypothese wie folgt:

1. Die circadiane Rhythmik der HHS-Achse läßt sich durch stündliche Kontrollen von TSH, T3 und T4 nachweisen.
2. Die TSH-Sekretion in der endogenen Depression ist verändert.
3. Der Abweichung im TSH-Rhythmus entsprechen Veränderungen in der Tagesrhythmik von T3 und T4.
4. Es besteht eine Korrelation zwischen der bekannten Änderung des Cortisolrhythmus in der endogenen Depression und der erwarteten Veränderung der circadianen Rhythmik der TSH-Sekretion.

Obwohl uns bewußt ist, wie aufschlußreich ein Vergleich der Ergebnisse zwischen depressiver Phase und gesundem Intervall sein kann, war es uns aus klinischen Gründen nicht möglich, Nachuntersuchungen durchzuführen. Auch die wünschenswerte Untersuchung von nicht mit Antidepressiva behandelten, endogen-depressiven Patienten war aus ethischen Gründen nur in Einzelfällen durchzuführen.

4. Physiologische und pathophysiologische Vorbemerkungen

Neuroendokrine Untersuchungen der letzten 15 Jahre haben große Fortschritte im Verständnis des Ringkreises der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse (HHS-Achse) gebracht. Eine schematische Darstellung soll hierbei die Komplexizität dieses Systems veranschaulichen.

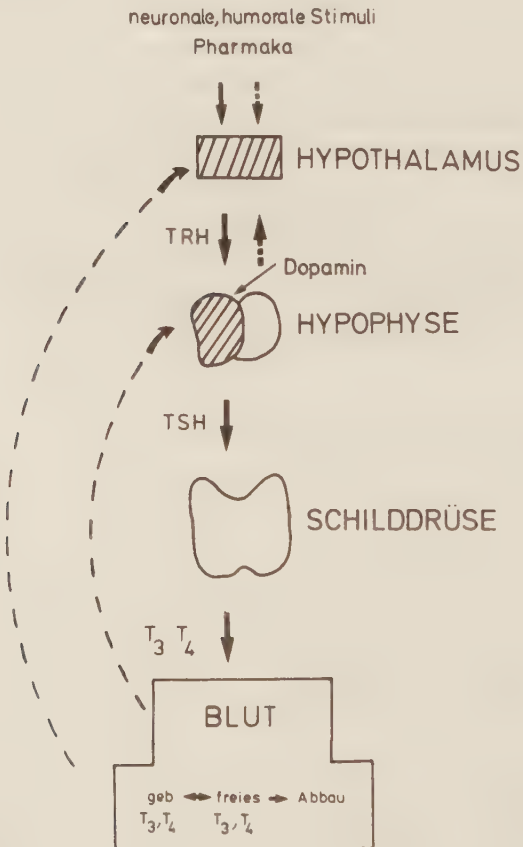


Abb.1: Schematische Darstellung der steuernden und regelnden Faktoren innerhalb des HHS-achsen-systems (—→ Stimulation, - - - → Hemmung)

Die zentrale Steuerung dieses Regelsystems erfolgt über das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), das über das portale System aus dem Hypothalamus in den Hypophysenvorderlappen (HVL) eingeschleust wird und hier die Synthese sowie die Sekretion von TSH induziert. TSH stimuliert alle Stufen der Schilddrüsenhormonbildung und -abgabe.

Die Hormonproduktion von T3 und T4 wird durch zwei Systeme gesteuert:

1. durch die zentrale Steuerung über TSH
2. durch homöostatische Regulierung durch Jodid.

Nach der Ausschüttung ins Blut werden T3 und T4 an Transporteiweißkörper gebunden, vor allem an das thyroxinbindende Globulin (TBG). Dabei ist die Bindung von T3 an die Transporteiweißkörper schwächer als die von T4. Die Folge ist, daß mehr T3 als biologisch aktives, freies T3 vorliegt und dadurch eine verbesserte Gewebisverfügbarkeit als T4 aufweist.

Die gesamte Hormonproduktion wird über negative Rückkopplungsmechanismen auf fast allen Stufen reguliert. Die Sekretion von TRH wird durch neuronale und humorale Stimuli beeinflußt, durch Hormone, die von Neuronen im Hypothalamus sezerniert werden (50). Die Neuronen werden wiederum ihrerseits zum Teil von Nervenzellen aus anderen Gehirnregionen reguliert, wobei die Weiterleitung der regulierenden Impulse von Transmittern abhängig ist, wie z.B. Acetylcholin, Norepinephrin, Dopamin, Serotonin und anderen (109). Auch Pharmaka können auf dieser Ebene steuernde Funktionen ausüben. Rückkopplungsvorgänge zwischen Hypothalamus und Pharmaka sind bisher nicht nachgewiesen.

Die Sekretion von TSH wird bereits auf hypophysärer Stufe durch Rückkopplung zum Hypothalamus gesteigert

bzw. vermindert. Rückkopplung der Schilddrüsenhormone besteht sowohl zum Hypophysenvorderlappen als auch zu den übergeordneten hypothalamischen Kernarealen.

4.1 Zentrale und periphere Wirkung der Schilddrüsenhormone

Die meisten Wirkungen von T₃ und T₄ sind Folgen des stimulierenden Einflusses auf die Sauerstoffaufnahme im Gewebe, die Wärmeproduktion und die Erhöhung des Grundumsatzes (54). Ein verminderter Schilddrüsenhormonspiegel führt beim Erwachsenen zu erhöhtem Eiweißgehalt im Liquor, wobei Gehirndurchblutung, Glukose- und Sauerstoffaufnahme weitgehend normal sind. T₄ passiert die Bluthirnschranke nur in Spuren. Die Schilddrüsenhormone sensibilisieren die Peripherie gegenüber dem Angriff der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Sie setzen die Erregbarkeitsschwelle im vegetativen Nervensystem herab und führen zu Veränderungen der Erregbarkeit, der inneren Spannung und des Angstempfindens.

4.2 Hypothyreose

Bei unzureichender Versorgung der Körperzellen mit Schilddrüsenhormonen kommt es zum Krankheitsbild der Hypothyreose, wobei es von der normalen zur verminderten Schilddrüsenfunktion bis hin zur klinisch manifesten Unterfunktion gleitende Übergänge gibt. Die primäre Hypothyreose, verursacht durch die fehlende Produktion an Schilddrüsenhormonen infolge eines morphologischen bzw. funktionellen Schilddrüsendefekts, ist abzugrenzen von der sekundären Hypothyreose. Hierbei steht die fehlende Stimulation von TSH aus dem HVL im Vordergrund (120).

Die Hypothyreose tritt weit häufiger bei Frauen als bei Männern auf, meist im mittleren Alter. Auch als

Myxödem bekannt ist sie von großer Wichtigkeit in der psychiatrischen Praxis und allbekannt als Ursache für diagnostische Fehlinterpretationen (56).

Erscheinungsbild und Symptome sind charakteristisch: Die Haut ist trocken, rau und ödematös. Bei vermindertem Appetit klagt der Patient über Haarausfall; das Sprechen ist verlangsamt, ebenso die Pulsfrequenz, Herzbeschwerden sind nicht selten. Allgemein auffallend ist die psychomotorische Hemmung des Patienten, der Interesseverlust, das verminderte Erinnerungsvermögen und das Langsamwerden aller kognitiven Funktionen. Hypothyreose führt beim Erwachsenen zu chronisch verlaufenden depressiven Verstimmungen und zur allgemeinen Verlangsamung der Denkprozesse. Die typische Stimmungsveränderung tendiert eher zu apathischen als zu depressiven Zuständen hin, obwohl die Unterscheidung oft nicht eindeutig zu treffen ist.

Ein häufig beobachteter Zustand in der Hypothyreose stellt jedoch auch die Irritabilität dar und einige Patienten können auffallend agitiert und aggressiv werden. Es können sich organische Psychosen entwickeln, abrupt oder über einen längeren Zeitraum.

Seltener sind schwere depressive Psychosen oder symptomatische Schizophrenien.

Die emotionale Irritation kann zu Zuständen extremer Angst und Aggressivität als Folge der erhöhten emotionalen Anspannung führen. Ein paranoides Begleitsyndrom ist möglich. Manische Erscheinungsformen treten häufiger auf als depressive und oft kann das Fortschreiten der Manie klar in Zusammenhang mit der Verschlechterung der endokrinen Störung gesehen werden.

Die Symptomatologie der psychischen Veränderungen in der Hypothyreose kann der Störung in der cerebralen Stoffwechsellaage zugeschrieben werden.

4.3 Hyperthyreose

Ebenso wie bei der Hypothyreose gibt es auch zur Hyperthyreose von der normalen über die mehr oder weniger gesteigerte Tätigkeit der Schilddrüse bishin zur ausgeprägten Hyperthyreose gleitende Übergänge. Die bekannteste Form der Hyperthyreose ist die vom Typ des Morbus Basedow, wobei es sich um eine genetisch determinierte, durch autoimmunologische Prozesse ausgelöste Krankheit handelt. Dabei werden Autoantikörper (LATS, TSI) gegen den TSH-Rezeptor der Schilddrüse gebildet. Die TSH-Sekretion ist währenddessen durch die erhöhte Schilddrüsenhormonsekretion maximal gedrosselt (120). Abzugrenzen ist diese Form der Hyperthyreose gegen die Hyperthyreose facticia bei überdosierter Verordnung von Schilddrüsenhormonen, gegen die gelegentliche Hyperthyreose bei Schilddrüsenkarzinomen, gegen die Hyperthyreose bei TSH-bildenden Adenomen des HVL, bei anderen Tumoren und beim autonomen Adenom, aber auch gegen die verschiedenen Formen der Altershyperthyreose.

Ebenso wie bei der Hypothyreose sind bei der Hyperthyreose Frauen stärker betroffen als Männer, meist im 2. oder 3. Lebensabschnitt. Streß und emotionale Krisen können in manchen Fällen Hyperthyreose über zentrale Mechanismen auslösen (105).

Bei der gesteigerten Schilddrüsenaktivität stehen neben physischen Symptomen wie Hitzeunverträglichkeit, Gewichtsverlust bei gesteigertem Appetit, Schweißausbrüchen und Atemnot symptomatologisch die psychischen Veränderungen im Vordergrund.

Der Patient erscheint unruhig, überaktiv mit einem übersensiblen Wahrnehmungsvermögen. Die erhöhte Spannung äußert sich in Lärmunverträglichkeit, Frustrationsintoleranz, in emotionaler Labilität und in Depressionen, die jedoch eher von starker Agitiertheit, weniger von einer allgemeinen Verlangsamung begleitet sind. Auffallend ist die Verminderung der Konzentrations- bzw. der kognitiven Fähigkeiten, besonders beim Kurzzeitgedächtnis (175).

Scheinbar ist ein gewisser Grad von emotionaler Instabilität für einen Großteil der hyperthyreoten Patienten charakteristisch und möglicherweise spielen in diesen Fällen psychologische Auslösefaktoren eine spezifische Rolle in der Krankheitsgenese.

4.4 Methoden zur Bestimmung der Funktion der HHS-Achse

Zur Beurteilung der TSH-Reserve des HVL und zur Abgrenzung gegenüber Schilddrüsenfunktionsstörungen wird die Bestimmung des TSH-Spiegels herangezogen, insbesondere jedoch der TRH-Test. Dieser hat seine Hauptbedeutung für die Früherkennung einer Störung des Regelkreises Hypophysenvorderlappen-Schilddrüse, dagegen weniger Bedeutung für Verlaufsuntersuchungen, da der TRH-Test z.B. nach erfolgreichen thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose bis zu mehreren Jahren negativ ausfallen kann (120). Bei intravenöser oder oraler Gabe von TRH wird die anschließende Ausschüttung von TSH ins Blut gemessen und dabei die Stimulierbarkeit des HVL's. Eine Erhöhung von basalem TSH und eine Überstimulierbarkeit von TSH durch TRH ist zu erwarten bei einer primären, d.h. thyreogenen Schilddrüsenunterfunktion. Eine Erniedrigung von basalem TSH und eine verminderte oder fehlende Stimulierbarkeit von TSH durch TRH kann man bei einer hypophysär bedingten Unterfunktion und bei einer Hyperthyreose finden. (Suppression der TSH-Abgabe bei kurzzeitiger TRH-Stimulation, Tab.1).

FUNKTIONSLAGE DER SCHILDDRÜSE	TSH BASAL	TSH STIMULIERT	T ₃ , T ₄
EUTHYREOSE	NORMAL	↑	NORMAL
HYPERTHYREOSE	↓	↑	↑
PRIMÄRE HYPOTHYREOSE	↑	↑ ↑	↓
SEKUNDÄRE HYPOTHYREOSE HYPOPHYSÄR	↓ ↓ ★	—	↓ ODER NORMAL
SEKUNDÄRE HYPOTHYREOSE HYPOTHALAMISCH	↓ ↓ ★	↑	↓ ODER NORMAL

★ AN DER UNTEREN NACHWEISGRENZE

Tab.1: Hormoneller Funktionszustand bei Eu-/Hyperthyreose, bzw. den verschiedenen Formen der Hypothyreose.

Jedoch auch extrathyreoidale Faktoren können bei einer euthyreoten Stoffwechsellage die basalen TSH-Werte im Serum beeinflussen bzw. zu einer überhöhten oder verminderten Stimulierbarkeit von TSH durch TRH führen. Pharmaka, die dieses komplexe System gegenseitiger Regulierung beeinflussen können, sind aus Tabelle 2 zu ersehen.

Tabelle 2: Veränderungen der TSH-, Thyroxin und Trijodthyroninwerte
im Serum durch pharmakologische Substanzen (nach Wenzel (173)).

Substanz	Autor	TSH	TRH-Test (ug TRH-Dosis)	T ₃	T ₄	Ursache laut Autor
Morphin	157		↓200			zentral hypothalamisch
Heroin	24 24		↓200	→ ↑	↑ ↑	zentral hypothalamisch erhöhte Bindungskapazität (Transportproteinvermehrung)
Methadon	149		→400	↑	↑	erhöhte Bindungskapazität (Transportproteinvermehrung)
Glukokortikoide	42 46 133 177 16 34 41 99	↓(Euthyreose) →(Hypothyreose) ↓(Eu-/Hypo " ↑(Hypothyreose)	↓400 {2mg Dexametha/d) →400 {2mg Dexametha/d) ↓200 {16mg Dexametha/d)	 ↑ ↑ ↑ ↑	 → ↑ ↑ (↑)	hypophysäre Hemmung " " " " hypophysäre Hemmung u. hypothalamisch ? Konversionshemmung " " (+ thyreoidale Hemmung) Konversionshemmung "
D-Thyroxin	55		↓400			T4-Analog hypophysär
Östrogen	46 107 142 150	→ → → →	↑100 {Männer} →100 {Frauen} ↑200 {Männer} →500 {Frauen u. Männer} ↑200 {Männer}	 (↑)		TSH-Modulation hypophysär? erhöhte Bindungskapazität (Transportproteinvermehrung)

Propanolol	67	→200	↓(Hyperthyreose) ↓(") →(") ↓(Euthyreose)	Konversionshemmung
Metergolin	36	↓(Hypothyreose)		Serotoninantagonist
Cyproheptadin	44	↓100		"
Methysergid	29	↓200		"
Métoclopropamid	35	↓(Eu-/Hypothyreose)		Dopaminantagonist
	69	↓(Euthyreose)		
Sulpiridin	184	↑	↓400	"
Pimozide	28	↓(Hypothyreose)		" / widersprüchlich
Chlorpromazin	92	→(Euthyreose)		"
Biperidin	78		↓200	"
Haloperidol	78		↓200	"
Diphenylhydantoin	66		↑	↑ Enzyminduktion
	71		↑	↑ T4-Konversion
Phenobarbital	22		↑	↑ Enzyminduktion (T4-Konversion)

Kontrazeptiva	39 119 172 119	→ → →	→200 (Frauen) ↑100 (Frauen) →400 (Frauen)	↑	↑	TSH-Modulation hypophysär? erhöhte Bindungskapazität (Transportproteinkinvermehrung)
Lithium		→	↑200			hypophysäre Beeinflussung?
Barbituratoma	111		→200			zentral? Enzyminduktor
Alkohol	183		→200			zentral?
Carbamazepin	89 89 137		→200	↑ ↑ ↑	↑ (↑)	zentral Regulation ? Enzyminduktion (T4-Konversion)
Dopamin	17 35	↑ ↓(Eu-/Hypothyreose)	↓100 (Dopamin-Infusion)			TRH-Antagonist(hypophysär?) TRH-Antagonist
Apomorphin	101	↓(Hypothyreose)				Dopaminagonist
Lisuride	38	↑	↓200			"
Pyridoxin	36	↓(Eu-/Hypothyreose)				Ko-Enzym-Dopaminsynthese
Fusarinsäure	182	↑	→500			Inhibition Dopaminabbau
L-Dopa	106 132 134	→ ↑ ↑	{ { " } " }			Dopaminpräkursor
a/β Stimulation bzw. Blockade	87 180		→200 →100			Dopaminantagonistisches System

5. Methodik

5.1. Patienten

An der Studie beteiligten sich 18 Patienten, die im Zeitraum zwischen 1978 und 1980 an der Universitäts-Nervenklinik in München stationär aufgenommen waren.

5.1.1 Einschlußkriterien

Alter

Der Altersdurchschnitt der Patienten lag bei 48,9 Jahren ($SD \pm 6,1$), zwischen 39 und 65 Jahren.

Geschlecht

Zur Untersuchung kamen ausschließlich weibliche Patienten, von denen sich elf (d.h. 84 %) in der Postmenopause befanden.

Diagnose

Nach eingehender Anamneseerhebung sowie nach genauer klinisch somatischer und psychiatrischer Untersuchung wurde nach Kriterien des ICD und DSM III die Diagnose einer endogen-depressiven Psychose bzw. Major depressive disorder gestellt (2).

Zur psychopathometrischen Befunderhebung am Untersuchungstag wurden die Depressivitätsskalen nach Hamilton (65) angewandt. Danach erreichte das untersuchte Patientenkollektiv einen Durchschnittswert von 30,3. Kein Patient wies einen Hamiltonwert von weniger als 21 Punkten auf.

Bei 11 Patienten (Altersspanne 39-62 Jahre) lag eine monopolar verlaufende endogene Depression vor, d.h. es traten ausschließlich depressive Krankheitsphasen auf. (Hamiltonscore: 29 ± 7 SD).

Zwei Patienten (Alter 39 und 65 Jahre) litten an einer bipolaren Depression, d.h. zum Untersuchungszeitpunkt

befanden sie sich in der depressiven Phase (Hamilton: 28 ± 4 SD), während anamnestisch auch manische Symptome bekannt waren. 5 Patienten galten als drop outs, s.u.

5.1.2 Ausschlusskriterien

Alter

Nicht zugelassen wurden Patienten, die jünger als 39 bzw. älter als 65 Jahre waren.

Organische Erkrankungen

In Berücksichtigung der Tatsache, daß verschiedene Faktoren in das System einer normalen Schilddrüsenfunktion verändernd eingreifen können, wurden Patienten ausgeschlossen, wenn sie an folgenden Krankheiten litten:

1. Hirnorganische Psychosyndrome.
2. Malabsorptionssyndrom, eindeutige Leber- oder Nierenerkrankungen, wenn sie eine normale Medikamentenabsorption-Metabolismus und Ausscheidung nicht gewährleisten.
3. Schwere Anaemie.
4. Vorliegen einer endokrinen Erkrankung, vor allem Hyper- bzw. Hypothyreose (vorausgehende Bestimmung der T3- bzw. T4-Werte im Blut) und Diabetes mellitus.

Andere psychiatrische Erkrankungen

Um eine größtmögliche, diagnostische Zuverlässigkeit zu erhalten, wurden Patienten, deren diagnostische Klassifikation zweideutig war, von vornherein ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien stellten andere psychiatrische Krankheiten dar, wie z.B. Schizophrenie, Psychosen, Alkoholismus, Medikamentenabusus usw.

5.1.3 Medikation

Aus der Art der Medikation ergab sich folgende Gruppeneinteilung:

- A) Die Gruppe der mit Psychopharmaka behandelten Patienten (n=10). Hierzu gehören acht Patienten, die mit Antidepressiva behandelt wurden (Tranylcyclopromin, Amitriptylin und Hydroximaprotylin (vergl. Tab. 3), außerdem zwei Patienten mit einer Lithium (Li)-Medikation, wobei es sich in einem Fall um eine Monotherapie, im anderen Falle um eine Kombinationstherapie mit Lithium und Antidepressiva (AD) handelte.
- B) Die Gruppe der sogenannten unbehandelten Patienten (n=3). Sie setzt sich aus drei Patienten zusammen, bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Wash-out-Phase von mindestens 8 Tagen vorlag. Ein Patient hatte bisher keinerlei psychotrop wirksame Medikamente erhalten, ein Patient unterzog sich einer Oestrogen-Therapie, die jedoch 10 Tage vor Beginn der Studie abgesetzt worden war. Ein dritter Patient hatte sich einer AD-Behandlung unterzogen, die 10 Tage vor Versuchsbeginn abgebrochen wurde. Keiner der Patienten nahm irgendwelche zusätzlichen, zu den in Tabelle 3 aufgeführten Medikamente ein. In Ausnahmefällen und bei ausgeprägter Schlafstörung in der Nacht wurde eine Tablette Chloraldurat verabreicht.

5.1.4 Behandlungsdauer

Auf das Gesamtpatientenkollektiv bezogen, lag eine AD-Behandlungsdauer von durchschnittlich 1,38 Jahren (zwischen 0,08 und 4,75 Jahren) vor. Innerhalb der letzten 2 Jahre vor dem Untersuchungstag erfuhr die Patienten eine AD-Therapie, die durchschnittlich 0,49 Jahre (zwischen 0,09 und 1,08 Jahren) dauerte. (vergl. Tab. 3)

Tabelle 3: Patientenbeschreibung

PATIENT	ALTER	DIAGNOSE		HAMILTON DEPR.SCORE	MANISCHE PHASEN	DEPRESS. PHASEN	INSGES. DAUER D. AD-THERAP. (J.)	DAUER D. AD- THERAP. IN- NERH. D. LET- ZTEN 2 JAHRE	MEDIKATION I. D. 10 TAGEN VOR D. UNTER- SUCHUNG
		ICD	BSM III						
H.J.	41	296.1	296.2x	38	0	1	0.09	0.09	Tranylclopromin
W.L.	40	296.1	296.3x	28	0	2	0.58	0.58	Amitriptylin, Diazepam
P.E.	50	296.1	296.3x	32	0	13	3.50	1.00	Hydroximaprotylin
U.K.	40	296.1	296.3x	32	0	2	0.83	0.08	Amitriptylin
B.P.	40	296.3	296.5x	25	14	2	4.75	1.08	Amitriptylin, Lithium
K.L.	65	296.3	296.5x	32	4	2	2.75	0.50	Lithium
L.E.	62	296.1	296.3x	38	0	3	0.75	0.29	Amitriptylin
E.M.	40	296.1	296.3x	28	0	2	0.50	0.50	Tranylcyclopromin
O.T.	60	296.1	296.3x	21	0	3	1.00	0.50	Amitriptylin
S.R.	49	296.1	296.3x	22	0	2	0.50	0.50	Amitriptylin
D.S.	47	296.1	296.3x	31	0	6	1.50	0.33	keine
S.M.	55	296.1	296.3x	31	0	2	1.17	0.92	keine
M.N.	50	296.1	296.2x	37	0	1	0.08	0.08	keine
MITTEL- WERT	48.9			30.3			1.38	0.49	

5.1.5 Aufklärung der Patienten, bzw. Probanden

Vor jeder Untersuchung wurden die Patienten bzw. Probanden über Art und Ziel derselben eingehend informiert. Ebenso erhielten sie Aufklärung über den voraussichtlichen Nutzen, aber auch die potentiellen Zwischenfälle und den damit möglicherweise verbundenen Unannehmlichkeiten, die die Untersuchung mit sich bringen könnte. Art und Intensität der Aufklärung mußte die Schwere der depressiven Erkrankung berücksichtigen. Insgesamt richtete sie sich nach den Empfehlungen der World-Medical-Association in der Declaration of Helsinki betreffend bio-medizinische Untersuchungen am Menschen.

5.1.6 "Drop outs"

Von den 18 Patienten mußten fünf, die ursprünglich die Voraussetzung für die Zulassung zur Studie erfüllt hatten, während und nach der Untersuchung ausgeschlossen werden. Verschiedene Zwischenfälle zwangen dabei zum Abbruch der Untersuchung:

1. In zwei Fällen führte eine Obliteration des Venenkatheters bzw. der Unmöglichkeit einen neuen zu installieren zum Abbruch.
2. Drei Patienten zogen ihre Zustimmung vor und nach Untersuchungsantritt zurück. Dieser Schritt stand ihnen unserer Ansicht nach offen, nachdem sie vorher über den Gang der Untersuchung und ihre Rechte informiert worden waren.

5.2 Probanden

Sieben gesunde Probanden bildeten die Kontrollgruppe (C). Ihnen standen die gleichen Untersuchungsräume zur Verfügung, die auch von den Patienten genutzt wurden.

5.2.1 Einschlußkriterien

Alter

Das Alter der Probanden lag zwischen 44 und 58 Jahren, bei einem Durchschnitt von ca. 46,8 Jahren ($SD \pm 4,8$).

Geschlecht

Zur Untersuchung kamen ausschließlich weibliche Probanden, fünf befanden sich in der Postmenopause (71 % der Probanden).

5.2.2 Ausschlußkriterien

Organische Erkrankungen

In der somatischen Anamnese galten die gleichen Ausschlußkriterien für die Kontrollgruppe wie für die Patienten. Dazu zählten: chronische Nierenschwäche, Anaemie und insbesondere endokrine Erkrankungen. Zur Feststellung einer Hyper- bzw. Hypothyreose wurden regelmäßig vor Untersuchungsbeginn T3- bzw. T4-Werte im Blut bestimmt.

Psychiatrische Erkrankungen

Die Eignung jedes Probanden wurde durch ein Gespräch mit einem Psychiater gewährleistet. Weder in Eigenanamnese, noch in der Familienanamnese durften irgendwelche psychogenen Auffälligkeiten vorliegen.

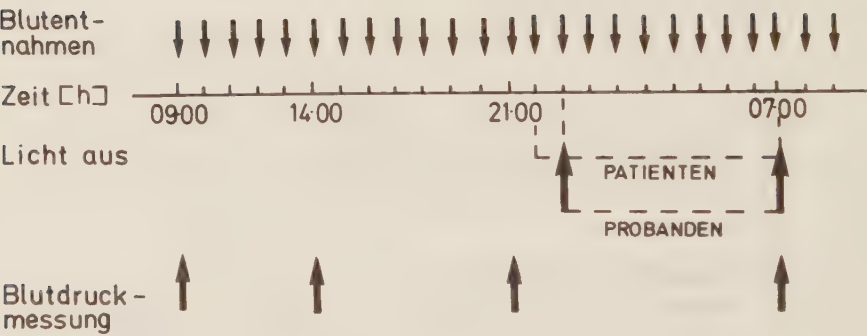
Medikamente

Die Einnahme von Medikamenten, insbesondere von Hormonpräparaten, z.B. Antikonzeptiva, aber auch von Glukokortikoiden, Dopamin, Schilddrüsenhormon, Neurotensin usw. galt als Ausschlußkriterium.

5.3 Experimentelles Design

Modus und Ablauf der Untersuchung soll folgende Skizze verdeutlichen.

Experimentelles Design



5.3.1 Blutentnahme

Die Blutentnahme im 60 Minuten-Rhythmus erfolgte über einen Venenkatheter (Abbocath-T mit 1,12 mm ϕ) aus der Vena cubitalis des linken oder rechten Armes. Eine regelmäßige Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung verhinderte tagsüber eine Obliteration des Katheters. Dieser konnte zwischen den Blutentnahmen hermetisch verschlossen werden. Zum Modus der Blutentnahme am Tage und in der Nacht und den entsprechenden Blutmengen siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Blutentnahme

TAG

NACHT

1. Verschlußstöpsel desinfizieren	Perfuser stoppen
2. 2,5 ml Venenblut-/Kochsalzgemisch (heparinisiert) mit leerer Monovette entnehmen und aufbewahren.	
3. 3 ml Venenblut entnehmen	
4. die zuvor entnommenen 2,5 ml Blut-/Kochsalzgemisch wieder rückinjizieren	
5. Stöpsel und Venenkatheter mit ca. 2 ml physiolog. NaCl-Lsg. heparinisiert mit Vetren (R) reinigen	Auffüllen d. Blutentnahmesystems (200 cm-Schlauch und Venenkatheter mit a) 2 ml physiolog. NaCl-Lösung b) 2,5 ml physiolog. NaCl-Lösg. hep. mit Vetren (R)
6.	Wiedereinschalten des Perfusers (Durchlaufgeschwindigkeit: 6ml/Std)

Nachts schlief der Untersuchungsteilnehmer in einem, dem Untersuchungszimmer benachbarten Raum.

In dieser Zeit war die Blutentnahme über den Venenkatheter und einen vorgeschalteten 200 cm langen Verlängerungsschlauch (Lectojet) gewährleistet. Zum Auffüllen bzw. zur Obliterationsprophylaxe des Venenkatheters und des zusätzlichen Schlauchsystems während der Nacht diente physiologische NaCl-Lösung versetzt mit Vetren (R) (Verhältnis 1:50). Der dem Schlauchsystem vorgeschaltete Perfuser arbeitete mit einer Durchlaufgeschwindigkeit von 6ml/Std.

Mit dieser Anordnung wurde nachts eine ungestörte Blutentnahme ermöglicht ohne den Patienten bzw. Probanden zu wecken. Bei einer insgesamten NaCl-Zufuhr von 48 ml war keine Beeinflussung bzw. Verdünnung des Blutvolumens zu erwarten, ebenfalls keine Gegenregulation von Seiten des Kreislaufs.

Die Bewegungsfreiheit des Armes, aus dem Blut entnommen wurde, schränkten wir durch lockere Fixation am Bettgestell ein.

Das Blut, gesammelt in Venojetröhrchen, wurde nach jeder Blutentnahme 20 Minuten in der Eiswanne gekühlt, danach bei 2400 rpm zentrifugiert, das Serum pipettiert und anschließend bei -20°C bis zur endokrinologischen Untersuchung eingefroren.

Der genaue Modus der Serumgewinnung ist in der Tabelle 5 schematisch aufgeführt.

Tab. 5: Gewinnung des Serums

1. Kühlung des entnommenen Blutes in Eiswanne und Kühlschrank ca. 20 min.
2. Zentrifugieren bei Raumtemperatur in Laborzentrifuge (Firma Hettich) mit 2400 rpm/min 15 min lang.
3. Serum pipettieren in Eppendorfgefäße Abfüllmengen: 200 µl - Cortisol 800 µl $\begin{cases} \text{TSH} \\ \text{T3} \\ \text{T4} \end{cases}$
4. Einfriertemperatur bei - 20 ° C

5.3.2 Untersuchungsmilieu

Es war uns wichtig, die Untersuchung in einer möglichst vertrauten Umgebung stattfinden zu lassen und jegliche Unterbrechung im gewöhnlichen Tagesablauf der Beteiligten zu vermeiden.

Erleichtert wurde dieses Vorhaben durch die Tatsache, daß sich das Untersuchungszimmer innerhalb der gleichen Station befand, auf der die Patienten ursprünglich aufgenommen worden waren.

Im übrigen konnten sich Patienten und Probanden zwischen den stündlichen Blutabnahmen frei auf der Station bewegen. Es standen ihnen Gesellschaftsraum und Fernseher zur Verfügung, sie nahmen an den gemeinsamen Mahlzeiten teil und hatten je nach Schwere der Erkrankung die Möglichkeit, für einen Spaziergang die Station zeitlich begrenzt zu verlassen. Bis auf die Nachtstunden waren sowohl Patienten wie Probanden niemals isoliert.

Durch Infrarotlicht konnten nachts sowohl ungestörter Schlaf als auch gute Beobachtungsmöglichkeiten über 2 Fernsehkameras gewährleistet werden. Die Türe zum Schlafrum war gegen Schall besonders isoliert.

Da die Untersuchungen über das gesamte Jahr verteilt waren, kann eine etwaige jahreszeitliche Einflußnahme auf die Ergebnisse der Hormonuntersuchung ausgeschlossen werden (43).

5.4. Biochemische Analysen

TSH und die Schilddrüsenhormone T3 und T4 wurden im Labor Prof. Bottermann, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Cortisol im endokrinologischen Labor der Psychiatrischen Klinik der Universität München bestimmt.

5.4.1 TSH

TSH gehört zu den eiweißartigen Stoffen und kann bisher nicht durch chemische oder physikalische Reaktionen nachgewiesen werden. Neben biologischen und immunologischen Testverfahren haben sich für die Bestimmung sehr kleiner Mengen eines Stoffes, wie sie z.B. im Blutplasma vorkommen, die als Radioimmunoassays bekannten Modifikationen durchgesetzt (181).

Im Prinzip handelt es sich dabei um eine kompetitive Antigen-Antikörper-Komplexbildung, wobei radioaktiv markiertes Hormon (J-125 TSH) nicht mit radioaktiv markiertem Hormon (d.h. der zu bestimmenden Menge TSH im Patientenserum) um die Komplexbindung mit dem Antikörper (AK) konkurriert. Der AK wird dabei zuvor durch Immunisierung z.B. von Kaninchen gegen TSH gewonnen.

Dabei kann man von der Menge des freien, aus der Komplexbindung verdrängten, radioaktiv markierten Hormons auf die Konzentration des Hormons im Patientenserum schließen. Mit verschiedenen physikalisch-chemischen Methoden, im vorliegenden Fall mittels Säulenchromatographie läßt sich das Verhältnis zwischen gebundener und freier Radioaktivität messen.

Für die vorliegende Untersuchung wurde die TSH-Konzentration mittels des oben aufgeführten Prinzips mit einer laboreigenen Modifikation einer Doppel-Ak-Bestimmung ermittelt (68). Der Normalbereich liegt hier bei 0,9-3,4 $\mu\text{E}/\text{ml}$ bei einer Sensibilität von 0,3 $\mu\text{E}/\text{ml}$.

5.4.2 T4

Die Beurteilung von Schilddrüsenerkrankungen wurde in der Vergangenheit durch den weiten Bereich unterschiedlicher und nicht eindeutig feststellbarer

'Symptome erschwert. Der erste wirkliche Test zur Bestimmung von Schilddrüsenhormone wurde 1960 von Ekins (45) veröffentlicht. Dieser Test verwendete ein radioaktives Isotop als Indikator und das thyroxinbindende Globulin als primäres Bindungselement. Durch Arbeiten von Murphy und Pattee wurde die kompetitive Eiweißbindungsmethode bekannt gemacht (110). Die erste Beschreibung eines Radioimmunoassays (RIA) zur Bestimmung des Gesamt-T4 veröffentlichte Chopra 1971 (27). Gesamt-T4 wurde in dieser Untersuchung nach dem oben angegebenen Prinzip mittels Dreifachbestimmung ermittelt. Dabei wurde statt des AK das thyroxinbindende Globulin aus Schwangerenserum verwendet. Der Normalbereich liegt bei 4,5 - 10,5 µg/dl bei einer Sensibilität von 0,5 µgT4/dl.

5.4.3 T3

Trijodthyronin wurde 1952 von Gross und Pitt-Rivers als Schilddrüsenhormon identifiziert (63). Bis zu dieser Zeit betrachtete man T4 als übergeordnetes Schilddrüsenhormon. Über die klinische Wirkungsweise und Bedeutung von T3 war kaum etwas bekannt.

Inzwischen nimmt man an, daß T3 das aktive Schilddrüsenhormon und T4 eine Vorstufe des T3 darstellt, welches daraus durch Dejodierung in der Peripherie entsteht (138). Untersuchungen berichten, daß 40 % des zirkulierenden T3 von einer solchen Dejodierung des im Blut zirkulierenden T4 herrührt.

Weiterhin wird vermutet, daß ungefähr 2/3 des normalen Effekts der Schilddrüsenhormone dem T3 zugeschrieben werden kann (120). T3 wird heute routinemäßig als diagnostischer Test der Schilddrüsenfunktion durchgeführt.

Die T3-Werte wurden für die vorliegende Studie in einer Dreifachbestimmung mittels des oben aufgeführ-

ten Prinzips des Radioimmunoassays ermittelt, unter Verwendung eines hochspezifischen Antikörpers gegen T3.

Normal ist ein T3-Wert zwischen 80 und 200 ng/100 ml, der Test ist sensibel ab 50 ng/100 ml bei Vorliegen einer 200 μ l Testprobe.

5.4.4 Cortisol

Die Methodik des RIA läßt sich auch für nichteiweißhaltige Hormone, wie die Steroide, anwenden. Dazu gehört auch das in dieser Arbeit untersuchte Cortisol. Folgenden besonderen Immunisierungsvorgang macht man sich hierbei zunutze.

Ein Cortisolantiserum läßt sich herstellen durch Immunisierung gegen eine Cortisol-Eiweiß-Verbindung. Hierbei ist das besondere, daß die dabei gebildeten Antikörper sich spezifisch auch gegen das freie Cortisol richten und daß das freie Cortisol das eiweißgebundene aus dem Antigen-Antikörper-Komplex verdrängen kann.

Bei der Bestimmung der Cortisolkonzentration wurde der sogenannte J-125 Cortisol-Premix-RIA-Test der Firma Biosigma angewandt. Das Besondere an dieser Methode ist das sogenannte "Premix"-Gemisch, das sich aus gleichen Teilen J-125 Cortisol und Cortisolantiserum zusammensetzt. Zusätzlich beschleunigt Polyäthylenglykol in diesem Gemisch die Trennung von freiem und gebundenen Antigen im Radioimmunoassay-System, ohne daß ein Verlust an Bindung oder Spezifität entsteht. Die Menge an nicht gebundenem J-125-Cortisol kann direkt mit Gamma-Zähler ausgezählt werden (123). Der Normalbereich der Cortisolkonzentration beträgt 3,5 - 18 μ g/100ml vormittags (nachmittags etwa 50 % der Vormittagswerte) bei einem Meßbereich von 1 - 50 μ g/ml).

5.4.5 Statistik

Die statistischen Untersuchungen erfolgten mit den Student-T-Test für unabhängige Variable. Es wurde getestet, ob sich Gruppen zu einer bestimmten Uhrzeit tatsächlich voneinander unterscheiden. Bei einem p (Probability) kleiner als 0,05 ist der Test signifikant. Der U-Test nach Wilcoxon und Whitney wurde herangezogen, um festzustellen, ob die Minima bzw. Maxima einer Kurve sich tatsächlich signifikant auf dem 5 %-Niveau unterscheiden.

Den Pearson-Koeffizient errechnete man um allgemein Korrelationen zwischen verschiedenen Werten zu erfassen.

6. Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt im wesentlichen anhand der in Abbildungen 3 - 17 gezeigten cirkadianen Hormonprofile. Diese stellen Mittelwertskurven dar.

Die Mittelwerte wurden aus den untersuchten Gruppen von behandelten bzw. unbehandelten Patienten, sowie von gesunden Probanden gebildet. Die Hormonbestimmung erfolgte im 1-Stunden-Rhythmus. Für alle Abbildungen gilt folgende graphische Darstellungsweise:

Die Abszisse stellt die Zeitachse dar, auf der Ordinate sind die Hormonwerte in ihren verschiedenen Einheiten aufgetragen. Eine gepunktete Linie (....) markiert die Gruppe der behandelten Patienten, eine unterbrochene Linie (---) die Gruppe der sogenannten unbehandelten Patienten und eine durchgezogene Linie (—) die Gruppe der gesunden Probanden.

Als Maß für die Standardabweichung (SEM) wurden horizontale Balken über bzw. unter dem Stundenwert verwendet.

Signifikante Unterschiede sind durch Sternsymbole neben diesen Balken ausgezeichnet (* $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,005$).

6.1 24-Stundenprofile der TSH-Tagesausschüttung
(Abb.2-4) und Analyse der 24-Stunden-Mittel-
werte

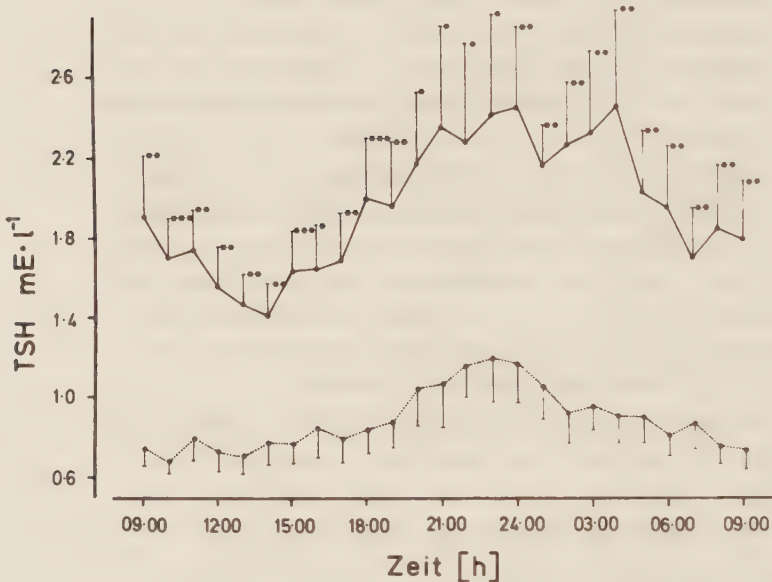


Abb. 2: 24-Stunden-Profil der TSH-Ausscheidung.
Vergleich zwischen Probanden (—) und
behandelten Patienten (...). TSH gemessen
in $\text{mE}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}$. Der Unterschied ist signifikant
(* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,005$).

Der circadiane Rhythmus der TSH-Ausscheidung ist am deutlichsten ausgeprägt in der Gruppe der gesunden Probanden. Er ist gekennzeichnet durch einen klaren biphasischen Verlauf (Abb.2). Ein Minimum wird um ca. 14 Uhr erkennbar. Es folgt eine 10-stündige Anstiegsphase. Das Maximum wird plateauartig zwischen 23 und 4 Uhr erreicht. Der sich anschließende Abfall

zum Minimum hin nimmt ca. 8 Stunden in Anspruch. Die Differenz zwischen Minimum und Maximum beträgt $1,0 \text{ mE.l}^{-1}$. Die nächtlich erreichten Maximalwerte der einzelnen Probanden streuen stärker als die Niedrigwerte am Nachmittag (Maxima um: 20^{00} ; 20^{00} ; 23^{00} ; 24^{00} ; 24^{00} ; 1^{00} ; 4^{00} . Minima um: 5×14^{00} ; 13^{00} ; 12^{00} ; vgl. Tab.6). Eventuell macht sich hier der Einfluß des Schlafesintritts bemerkbar (117). Minimum und Maximum unterscheiden sich signifikant ($P \leq 0,05$ U-Test).

Auf einem insgesamt signifikant niedrigeren Niveau im Vergleich zu den gesunden Probanden liegt dagegen das Tagesprofil der mit Thymoleptika behandelten Patienten. Der Niveauunterschied erreicht in 17 von 24 Stundenwerten ein $p \leq 0,01$, in 3 Stundenwerten ein $p \leq 0,005$.

Der phasenhafte Kurvenverlauf der TSH-Sekretion erscheint deutlich abgeschwächt und gedämpft. Die Amplitude zwischen den Tiefstwerten am Tag und den Höchstwerten in der Nacht erscheint verkleinert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Es ist gut zu erkennen, daß die Standardabweichung bei der Population der behandelten Patientengruppe auffallend kleiner ist, als bei der Gruppe der gesunden Probanden. Obwohl in der Nacht klar höhere Werte erreicht werden (Maximum zwischen 21^{00} und 1^{00} Uhr) ist der Unterschied zwischen dem nächtlichen Maximum und dem nachmittäglichen Minimum um ca. 13^{00} Uhr nicht signifikant (U-Test: $p \geq 0,05$). Am Tage dominiert eine relativ stabile Grundlinie, z.B. gibt es keinen signifikanten Abfall der Werte zwischen 9^{00} und 15^{00} Uhr ($p \leq 0,05$). Bei einem Normalbereich für TSH von 0,9 bis $3,4 \text{ mE} \cdot \text{l}^{-1}$ (Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, Labor Prof. Bottermann) beeindruckt die Tatsache, daß sich sämtliche Tageswerte der cir-

kadianen TSH-Sekretion bei den behandelten Patienten unterhalb der unteren Normgrenze befinden. Nur fünf der Maximalwerte (nachts zwischen 20⁰⁰ und 1⁰⁰ Uhr) fallen in den Normbereich. Siehe dazu Tabelle 6.

Der nächtliche Peak ist in der Gruppe der behandelten Patienten in nur 5 von 10 Fällen vorhanden, wenn man ein Δ -TSH (TSH-Maximum minus TSH-Minimum) von $\geq 0,8 \text{ mE.l}^{-1}$ zu Grunde legt. 50 % der Patienten aus der Gruppe der Behandelten zeigten also keinen erkennbaren Rhythmus. Die Schwankungen liegen bei diesen Patienten auf einem Niveau von $\leq 0,4 \text{ mE.l}^{-1} \Delta$ -TSH.

Beim Vergleich zwischen behandelten und sogenannten unbehandelten Patienten ist erkennbar, daß die TSH-Sekretion auch bei den unbehandelten Patienten einen cirkadianen Rhythmus aufzuweisen scheint (Abb.3).

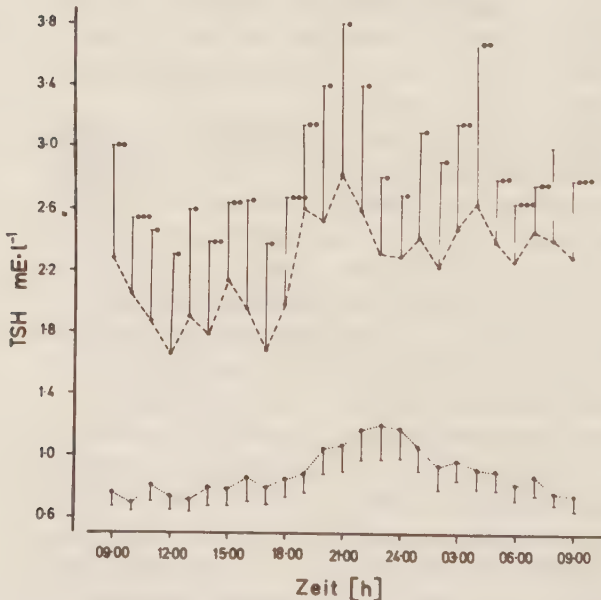


Abb.3: Vergleich der 24-Stunden-TSH-Ausscheidung zwischen unbehandelten (---) und behandelten Patienten (...). * $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$ *** $p \leq 0,005$

b. 6: TSH-Rohwerte

it:	Probanden							Patienten unbehandelt		
	1	2	3	4	5	6	7	D.S.	S.M.	M.N.
00	1.49	3.80	1.31	1.46	1.10	1.64	2.4	1.86	3.99	1.02
00	1.56	2.96	1.46	1.43	1.22	1.13	2.3	1.42	3.17	1.57
00	1.85	3.30	1.34	1.90	0.48	1.21	2.0	1.39	3.26	1.00
00	1.60	2.55	0.82	1.49	1.15	1.26	1.9	1.03	3.21	0.77
00	1.85	2.29	0.77	1.46	0.94	1.44	1.9	0.97	3.32	1.42
00	1.86	1.90	0.73	1.25	1.00	1.14	2.1	1.14	3.06	1.19
00	1.71	2.43	1.01	1.45	1.25	1.22	2.3	1.17	3.13	2.13
00	1.69	2.06	0.94	1.54	1.07	1.44	2.8	1.16	3.41	1.32
00	2.01	2.68	1.15	1.39	1.21	1.24	2.6	1.08	3.15	0.85
00	2.11	3.68	1.72	1.58	1.43	1.37	2.5	1.16	3.39	1.41
00	1.83	3.65	1.41	1.50	1.31	1.24	2.6	1.59	4.15	2.07
00	1.82	4.01	1.17	2.32	1.48	1.45	3.0	1.55	4.29	1.75
00	1.88	5.70	1.71	1.68	1.37	1.30	2.9	1.50	5.05	1.95
00	2.68	5.59	1.53	1.64	1.31	1.56	2.5	1.14	4.04	2.59
00	3.26	5.78	1.59	1.56	1.56	1.54	2.2	1.44	3.37	2.14
00	3.34	4.72	2.01	1.61	1.78	1.42	2.4	1.40	3.08	2.39
00	3.15	3.05	2.37	1.68	1.49	1.41	1.8	1.07	3.70	2.50
00	2.86	3.65	1.59	1.75	1.32	1.86	2.6	1.07	3.58	2.03
00	2.34	4.68	1.56	1.39	1.16	1.96	2.0	1.11	3.80	2.55
00	2.77	5.69	1.42	2.29	1.07	2.21	2.2	0.94	4.66	2.32
00	2.79	3.74	1.33	1.78	1.07	1.55	2.0	1.76	3.34	2.08
00	2.08	3.39	1.56	1.35	1.22	1.45	1.9	1.63	3.13	2.02
00	1.83	3.02	1.39	1.40	1.02	1.31	1.7	2.16	3.23	1.97
00	1.78	3.71	1.72	1.44	0.94	1.45	1.9	1.77	3.65	1.78

Patienten behandelt

H.J.	K.L.	W.L.	S.R.	U.K.	P.E.	E.M.	B.P.	L.E.	O.
0.8	0.6	0.5	1.2	0.3	0.7	0.9	1.0	0.7	1.
0.9	0.5	0.6	0.8	0.3	0.9	0.9	0.6	0.6	0.
0.9	0.6	0.6	1.3	0.7	1.2	1.3	0.6	0.6	0.
0.8	0.6	0.5	1.3	0.2	0.9	1.0	0.6	0.6	0.
0.9	0.6	0.5	1.3	0.3	0.8	1.0	0.5	0.7	0.
1.1	0.5	0.5	1.1	0.4	1.2	0.9	0.5	0.7	1.
0.9	0.6	0.5	1.3	0.5	1.0	1.1	0.6	0.7	0.
1.1	0.5	0.6	1.4	0.3	1.5	1.5	0.4	0.5	0.
1.0	0.5	0.5	1.3	0.3	1.2	1.3	0.7	0.5	0.
1.2	0.5	0.6	0.9	0.4	1.2	1.6	0.7	0.6	0.
1.2	0.5	0.6	0.9	0.4	1.1	1.7	1.1	0.6	1.
2.1	0.4	0.5	1.3	0.5	1.6	1.7	1.2	0.6	0.
1.2	0.4	0.5	1.5	0.3	1.2	2.5	1.9	0.5	0.
1.6	0.8	0.6	1.7	0.5	1.6	1.7	1.9	0.5	1.
1.4	0.6	0.5	2.2	0.5	1.6	2.2	1.7	0.6	0.
1.5	0.4	0.5	2.2	0.4	1.9	1.4	1.6	0.7	1.
1.2	0.5	0.6	2.6	0.4	1.4	1.5	1.1	0.6	0.
1.4	0.6	0.4	2.1	0.3	1.1	1.2	0.8	0.7	0.
1.6	0.8	0.6	1.6	0.3	0.9	1.4	0.9	0.8	0.
1.1	0.5	0.4	1.9	0.3	0.8	1.6	1.1	0.6	1.
1.1	0.5	0.6	1.5	0.4	1.0	1.6	1.0	0.5	1.
1.0	0.6	0.6	1.0	0.3	0.9	1.4	1.1	0.6	0.
0.9	0.6	0.5	1.4	0.3	1.3	1.5	1.0	0.5	0.
0.8	0.5	0.5	1.2	0.4	1.0	1.2	0.9	0.5	0.

Zu berücksichtigen ist bei der Betrachtung der Mittelwertskurve der unbehandelten Gruppe und ihrer Standardabweichungen, daß es sich dabei um 3 Patienten handelt. Das Tagesprofil dieser Gruppe liegt mit sämtlichen Werten höher als das der behandelten Patienten und gleicht damit dem der gesunden Probanden. Diese offensichtliche Ähnlichkeit der TSH-Kurvenverläufe bei Probanden und sogenannten unbehandelten Patienten wird in Abbildung 4 erkennbar. Tag und Nachtwerte erscheinen nahezu identisch. Angesichts der größeren Kurvenschwingungsbreite bei den sogenannten unbehandelten Patienten ist die Auswirkung der geringen Patientenzahl zu berücksichtigen.

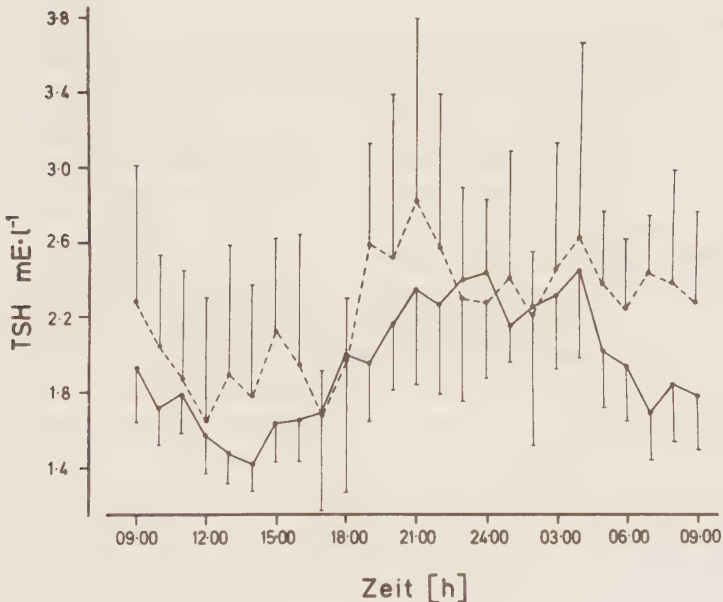


Abb.4: Vergleich der TSH-Tagessekretion von gesunden Probanden (—) und sogenannten unbehandelten Patienten (---). Die Kurvenverläufe ähneln sich auffallend.

Da in den graphischen Abbildungen der Hormonprofile in den Stundenwerten jeweils Gruppenmittelwerte erscheinen, war es uns wichtig, diese Ergebnisse anhand einer Dateneinzelanalyse der Studienteilnehmer zu überprüfen. In Tabelle 7 sind diese Daten aufgelistet.

Buchstaben bezeichnen in der ersten vertikalen Spalte die Patienten, bzw. Nummern die Probanden. Die vierte Spalte erfaßt die gemittelten 24-Stunden-TSH-Werte der einzelnen Patienten bzw. Probanden. Diese verifizieren die in Abbildung 2 dargestellten Ergebnisse:

Die Gruppe der behandelten Patienten liegt im Mittel mit $0,9 \text{ mE} \cdot \text{l}^{-1}$ TSH um 56 % niedriger als die Gruppe der gesunden Probanden mit $2,06 \text{ mE} \cdot \text{l}^{-1}$ TSH und um 60 % niedriger als die Gruppe der sog. unbehandelten Patienten.

Deutlich ist auch, daß die behandelten Patienten in ihren Werten geringeren Schwankungen unterworfen sind ($\text{SD} \pm 0.4 \text{ mE} \cdot \text{l}^{-1}$ verglichen mit $\text{SD} \pm 1.19 \text{ mE} \cdot \text{l}^{-1}$ bei den sog. unbehandelten Patienten und $\text{SD} \pm 2.05 \text{ mE} \cdot \text{l}^{-1}$ bei den gesunden Probanden). Bei der Darstellung der

Δ TSH-Werte, d.h. des Unterschiedes zwischen Tagesmaximum und Tagesminimum zeigt sich, daß die Tageschwankungen ($\Delta \text{TSH} \geq 0.8$) in der Gruppe der behandelten Patienten deutlich schwächer ausgeprägt sind, als bei den übrigen beiden Gruppen. 50 % der behandelten Patienten weisen ein ΔTSH von kleiner als 0.6 auf.

Fünf von zehn behandelten Patienten zeigen keinen eindeutigen Tag-Nacht-Rhythmus in der TSH-Sekretion. Jedoch tun das alle Probanden und auch alle sog. unbehandelten Patienten, wobei aber in dieser Gruppe ein Patient sowohl mit dem ΔTSH -Wert als auch mit dem 24-Stunden-Wert deutlich über der Norm liegt und dadurch den Gesamtmittelwert dieser Gruppe beeinflußt.

Abbildung 7: Einzelwerte der Studienteilnehmer

Patient	Alter	Hamilton Score	TSH (mE.l ⁻¹)	Δ TSH (max.-min.)	T3 (ng.dl ⁻¹) 24-Std.-Mittelwert	T4 (μg.dl ⁻¹) 24-Std.-Mittelwert	Cortisol (μg.100ml ⁻¹) 24-Std.-Mittelwert	Δ Cortisol (max.-min.)
<u>Behandelte Patienten</u>								
H.J.	41	38	1.15	1.3	83.2	6.17	18.55	27.95
K.L.	68	32	0.55	0.4	114.7	9.12	17.49	32.62
W.L.	40	28	0.53	0.2	118.3	6.7	11.59	17.66
S.R.	49	22	1.45	1.8	84.4	6.2	12.63	22.66
U.K.	39	32	0.34	0.2	171.4	9.08	13.99	24.31
P.E.	50	32	1.12	1.2	113.7	6.42	17.80	20.12
E.M.	39	28	1.42	1.6	96.0	7.87	15.60	20.73
B.P.	39	25	0.97	1.5	89.7	6.59	8.84	17.02
L.E.	62	38	0.6	0.3	88.4	8.9	15.13	21.46
O.T.	60	21	0.89	0.6	115.6	7.97	16.97	29.18
Gesamt- mittelwert + SD	48.7 +	29.6 +	0.9 + 0.4	0.88 + 0.8	107.54 +38.5	7.5 +2.1	14.86 +3.1	23.71 +9.3
<u>Unbehandelte Patienten</u>								
D.S.	47	31	1.35	1.3	119.53	8.28	18.11	14.58
S.M.	55	31	3.59	3.0	119.32	6.75	9.84	16.13
M.N.	50	37	1.78	1.8	101.7	7.46	16.03	39.17
Gesamt- mittelwert + SD	50	33	2.24 +1.19	2.0 +0.8	113.52 +10.2	7.5 +1.1	14.66 +4.3	23.3 +14.8

Probanden

1	44	2.24	1.8	131.89	9.15	12.37	23.7
2	46	3.66	3.9	132.42	6.88	10.36	18.6
3	45	1.40	1.6	145.2	6.41	10.29	17.26
4	44	2.16	1.1	124.3	7.33	9.15	12.20
5	46	1.22	0.8	124.6	6.49	8.75	14.60
6	58	1.45	1.1	104.9	5.35	9.18	17.28
7	44	2.27	1.3	134.88	7.36	9.98	18.55
Gesamt-	46.7	2.06	1.6	128.31	7.0	10.01	17.45
mittel-		+2.05	+2.9	+12.4	+2.4	+1.2	+5.7
wert: ±SD							

Eine Korrelation zwischen dem Alter bzw. zwischen dem Schweregrad der Krankheit und den TSH-24-Stunden-Mittelwert konnte bei den depressiven Patienten nicht gefunden werden (vergleiche Tabelle 8).

Tab. 8 : Berechnung des Korrelationskoeffizienten für verschiedene Untersuchungsparameter der depressiven Patienten ($n = 13$)

- * $p < 0.1$ (10 %) bei einem $|r| > 0.4762$
- ** $p < 0.05$ (5 %) bei einem $|r| > 0.5529$
- *** $p < 0.01$ (1 %) bei einem $|r| > 0.6835$

Eine Korrelation zwischen dem TSH-Wert und dem Schweregrad der Depression bzw. der Dauer der Medikation ergab sich nicht.

	Alter	Depr. Score	Dauer d. Medikation	Δ TSH	ΔT_3	ΔT_4	Δ Cortisol
Alter	---						
Depr. Score	- 0.46	---					
Dauer d. Medikat.	0.08	- 0.22	----				
Δ TSH	- 0.17	- 0.19	- 0.24	---			
ΔT_3	- 0.08	0.29	- 0.54*	- 0.21	---		
ΔT_4	- 0.03	0.10	- 0.52*	- 0.29	0.56**	---	
Δ Cortisol	0.35	- 0.17	0.07	0.17	0.34	0.12	---

6.2 24-Stundenprofile der T₃-Tagesausschüttung (Abb. 5 - 7)

Sowohl das Tagesprofil der behandelten Patienten (...) als auch das der gesunden Kontrollen (—) zeigt keine eindeutige Tagesrhythmik der T₃-Sekretion (Abb.5). Weder Kontrollen noch behandelte Patienten lassen circadiane Hormonschwankungen erkennen. Deutlich zu sehen ist jedoch, daß die Werte der behandelten Patienten in der Tendenz niedriger liegen als die der Probandengruppe.

In dieser Beziehung ähnelt der Befund dem Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der TSH-Werte, wenn- gleich der Unterschied weniger deutlich ist. Signifi- kanzwerte von kleiner als 0,05 ($p \leq 0,05$) zeigten sich nur bei elf von fünfundzwanzig Stundenwerten.

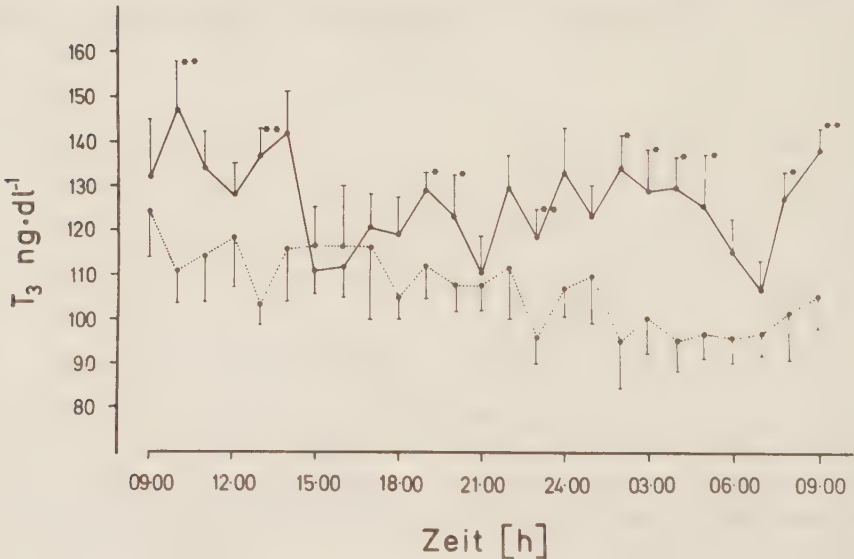


Abb.:5 Vergleich der T₃-Tagesprofile von behandelten Patienten (...) und gesunden Probanden (—) Maßeinheit für T₃:ng·dl⁻¹. Eine eindeutige Tagesrhythmik der Hormonausscheidung ist in beiden Gruppen nicht zu erkennen (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$)

Aus Abbildung 6 ist ersichtlich, daß sich die T₃-Tagesprofile der beiden Patientengruppen (behandelte Patienten (...), unbehandelte Patienten (---)) nicht unterscheiden. Ein eindeutiger cirkadianer Rhythmus der T₃-Ausscheidung ist wie bei der Kontrollgruppe nicht feststellbar. Zahlreiche Fluktuationen prägen die Verlaufsform der 24-Stunden-Profile, Ausdruck eines möglichen infradianen Rhythmus.

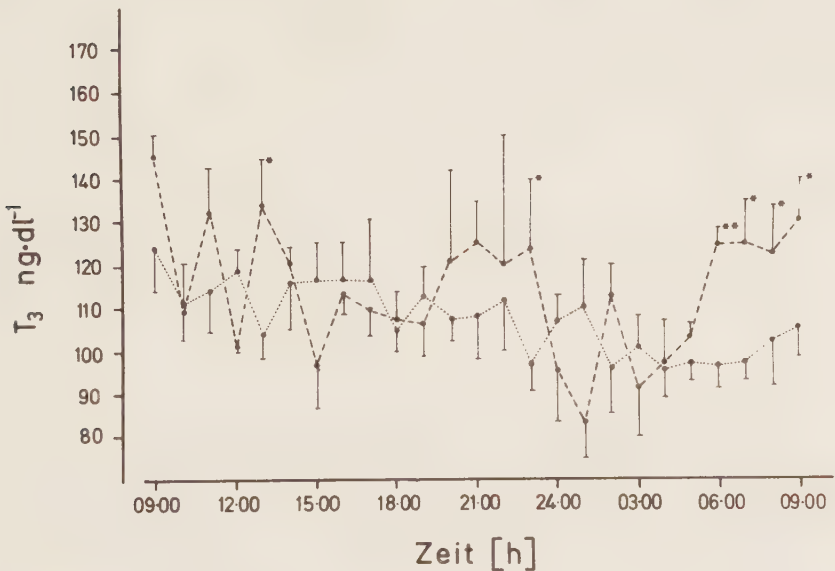


Abb. 6: Tagesprofile der T₃-Ausscheidung von behandelten (...) und unbehandelten (---) Patienten. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht. (*p ≤ 0.05; **p ≤ 0.01)

Ein Vergleich der cirkadianen T₃-Sekretion zwischen dem sog. unbehandelten Patienten (---) und Probanden (—) wurde in Abbildung 7 unternommen. Auch diese beiden Gruppen scheinen sich bezüglich der T₃-Werte nicht voneinander zu unterscheiden.

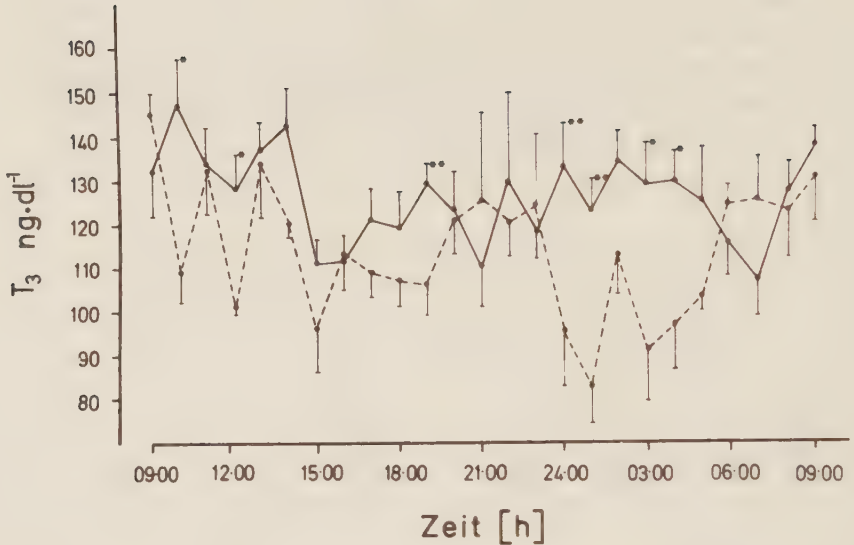


Abb. 7: Tagesprofile der T₃-Sekretion von unbehandel-
ten Patienten (---) und Probanden (—).
(*p ≤ 0.05; **p ≤ 0.01)

Hinweise für ein unterschiedliches Verhalten der Werte im circadianen Rhythmus lassen sich evtl. in den Nachtstunden zwischen 24⁰⁰ und 5⁰⁰ anhand der graphischen Darstellung erkennen. Weitere Aussagen über die T₃-Tagessekretion bei unbehandelten Patienten bleiben Untersuchungen mit größeren Fallzahlen vorbehalten.

Eine ähnliche Tendenz der Ergebnisse zeigt sich auch bei der individuellen Analyse der T₃-24-Stunden-Mittelwerte (Tab. 7). Der T₃-Gesamt-Mittelwert der gesunden Probanden liegt nur mehr um 16 % höher (128,31 ± 12,5SD) als der der behandelten Patienten (107,54 ± 38,5 SD), d.h.

der Unterschied zwischen gesunden Kontrollen und behandelten Patienten, wie er in den TSH-Mittelwerten zum Ausdruck kam, ist bezüglich der T3-Werte nur noch in der Tendenz zu erkennen. Insbesondere die beiden Patientengruppen unterscheiden sich nicht mehr. Die Schwankungsbreite der T3-Werte ist jedoch bei den behandelten Patienten deutlich größer als in den beiden anderen Gruppen.

6.3 24-Stundenprofile der T_4 -Tagesausschüttung

(Abb. 8 - 10).

Noch deutlicher als bei den T_3 -Werten konnte eine circadiane Rhythmik der T_4 -Ausscheidung nicht festgestellt werden. Tag- und Nachtwerte zeigen keine Unterschiede. Dies betrifft sowohl die beiden Patientengruppen als auch die Gruppe der Probanden. Größere Amplitudenschwankungen und Einzelsekretionsphasen sind nicht zu erkennen. Die Gruppen unterscheiden sich nicht (Abb. 8 und 9).

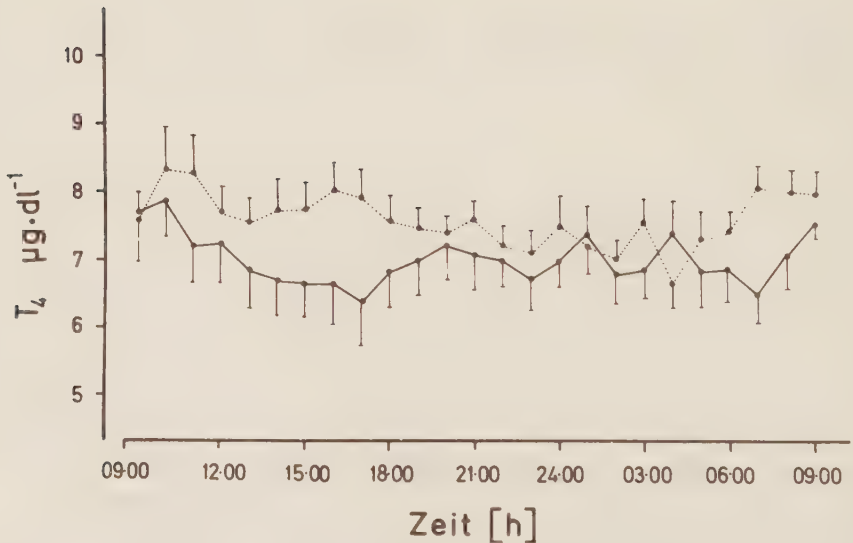


Abb. 8 : Vergleich der 24-Stundenprofile der T_4 -Ausschüttung (T_4 gemessen in $\mu\text{g}\cdot\text{dl}^{-1}$) zwischen behandelten Patienten (...) und gesunden Probanden (—). Eine Rhythmik in der T_4 -Tagessekretion ist nicht zu erkennen.

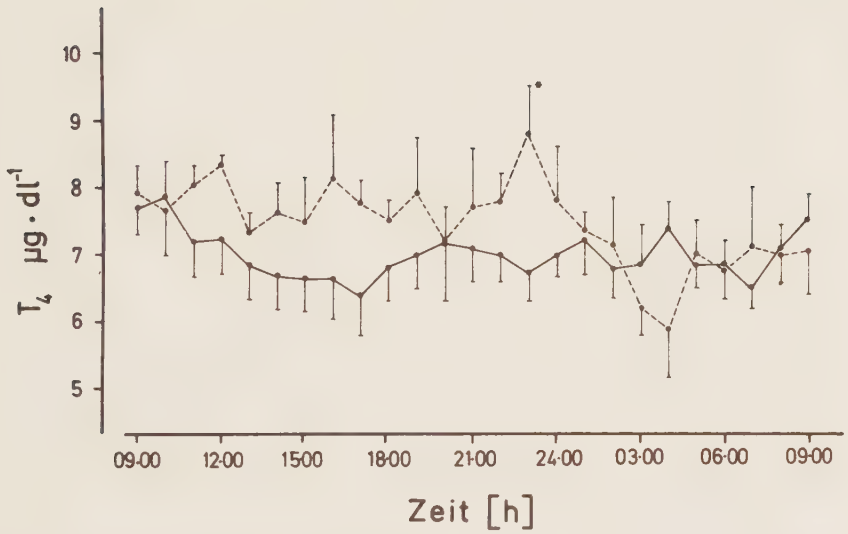


Abb.9 : Tagesprofile der T4-Sekretion von sogenannten unbehandelten Patienten (---) und Probanden (—). Die Gruppen unterscheiden sich nicht (* $p \leq 0.05$)

Die Kurvenverläufe der T4-Mittelwertprofile von behandelten und unbehandelten Patienten erscheinen nahezu deckungsgleich (Abb.10).

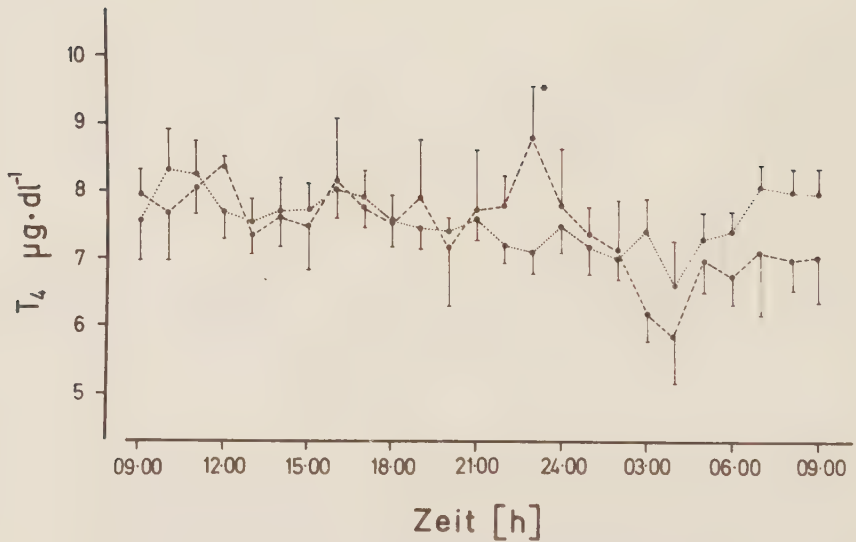


Abb.10: T4-Tagesprofile von behandelten (...) und unbehandelten (---) Patienten. Die Kurvenverläufe beider Gruppe sind nahezu deckungsgleich (* $p \leq 0,05$).

6.4 24-Stundenprofile der Cortisol-Tages-
ausschüttung (Abb.11 - 13) und Analyse
der 24-Stundenmittelwerte

Klar höhere Werte in der Cortisol-Tagessekretion zeigten behandelte Patienten gegenüber gesunden Kontrollen (Abb.11). Der Unterschied ist signifikant über nahezu den gesamten Verlauf der Cortisolmittelwertskurve ($p \leq 0,05$).

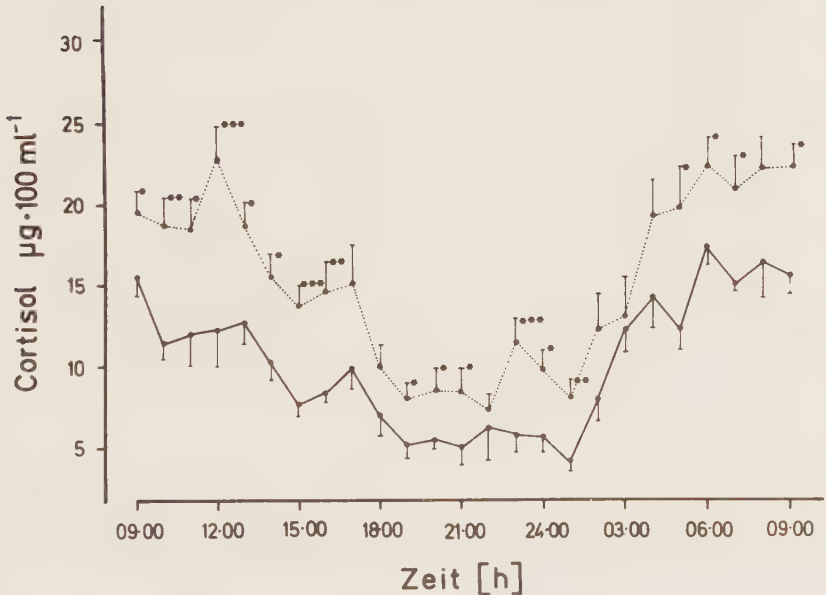


Abb.11: Vergleich der Cortisol-tagesausschüttung (Cortisol gemessen in $\mu\text{g} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$) von behandelten Patienten (...) mit gesunden Kontrollen (—). Der Unterschied ist signifikant in fast allen Stundenwerten (* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,005$)

Eine leichte Wiederannäherung der 24-Stundenprofile findet in der schnellen Anstiegsphase während der frühen Morgenstunden (2⁰⁰ bis 4⁰⁰) statt. Eine Tageschwankung der Hormonsekretion ist sowohl bei den gesunden Kontrollen wie bei den behandelten Patienten deutlich zu erkennen. Maximalwerte werden in den frühen Morgenstunden erreicht, danach fallen die Werte parallel zueinander stetig ab, in den Abendstunden zum Minimum hin langsamer als tagsüber.

Eine Abflachung der Cortisolkurve bei den behandelten depressiven Patienten gegenüber den gesunden Probanden ist nicht erkennbar. Die Amplituden unterscheiden sich nicht.

Im Gegensatz zum deutlichen Einfluß der Medikation auf die TSH-Sekretion in der Depression trifft ein ähnlicher Befund für die Cortisolausscheidung nicht zu. In diesem Falle unterscheiden sich behandelte und unbehandelte Patienten nicht (Abb.12). Sowohl aus den Niveau der Werte als auch aus den Kurvenverlaufsformen, bei zahlreichen Überschneidungen, ist zu ersehen, wie sehr sich die Cortisoltagesprofile dieser beiden Gruppen ähneln. Signifikante bzw. tendenzielle Unterschiede der 24-Stundenwerte sind nicht zu erkennen.

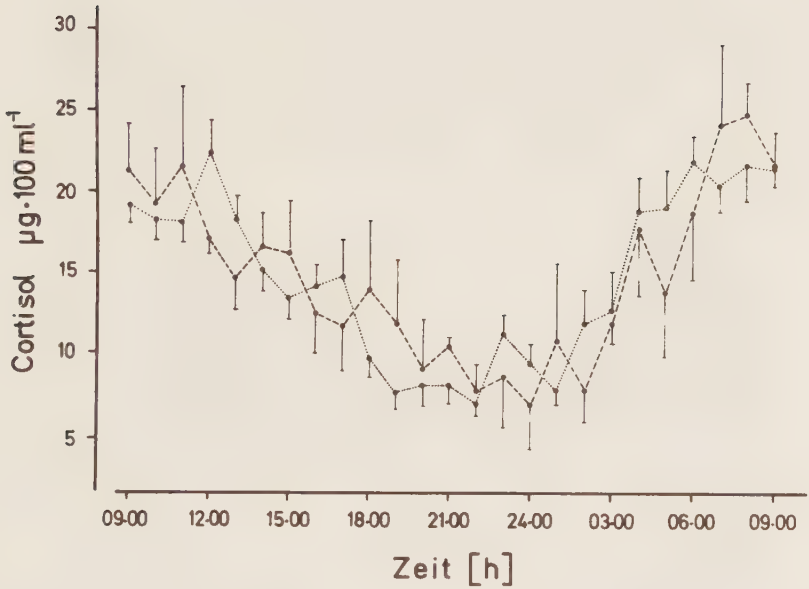


Abb.12: Vergleich zwischen behandelten (...) und unbehandelten (---) Patienten. Ein Einfluß der Medikation auf die Höhe der Cortisolwerte ist nicht erkennbar.

Auch die sogenannten unbehandelten Patienten unterscheiden sich deutlich von den gesunden Probanden (Abb.13). Die circadianen Cortisolprofile sind in ihrer Verlaufsform identisch, die Werte der depressiven, sogenannten unbehandelten Patienten jedoch parallel zu denen der Probanden nach oben verschoben. Der Unterschied ist weniger signifikant als zwischen Probanden und behandelten Patienten. Von fünfundzwanzig Stundenwerten erreichten noch elf eine Signifikanz von kleiner als 0,05. (Vergleiche: achtzehn Stundenwerte mit einem p kleiner als 0,05 bei den behandelten Patienten).

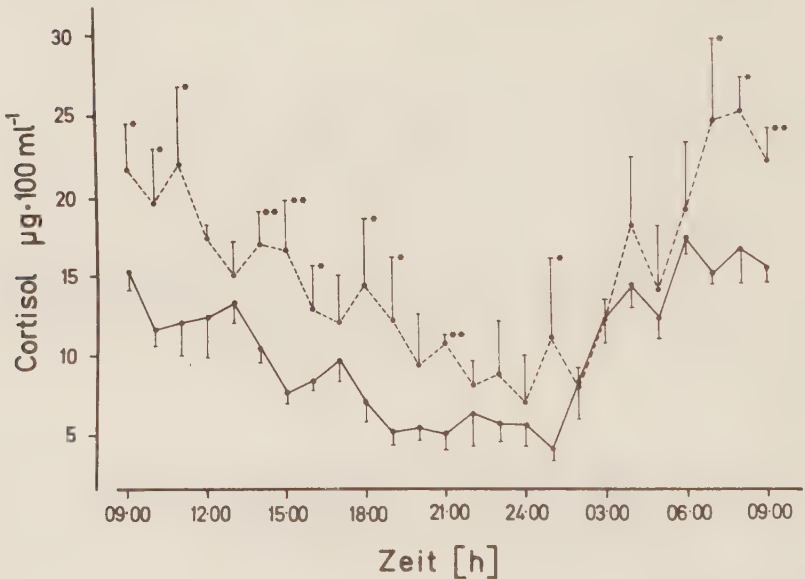


Abb.13: Vergleich der Cortisoltagesprofile von sog. unbehandelten Patienten (---) und Probanden (—). Signifikante Unterschiede erscheinen in elf von fünfundzwanzig Stundenwerten (* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$).

Aufgrund der großen Ähnlichkeit sowohl der Cortisolprofile als auch der individuellen Cortisolmittelwerte von behandelten und unbehandelten Patienten wurden sie zu einer Gruppe zusammengefaßt.

Abb.14 zeigt den Vergleich der cirkadianen Cortisolausschüttung von depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Grafisch soll die Höhe der gezeigten Säulen das Ausmaß der stündlich gemessenen Cortisolsekretion darstellen.

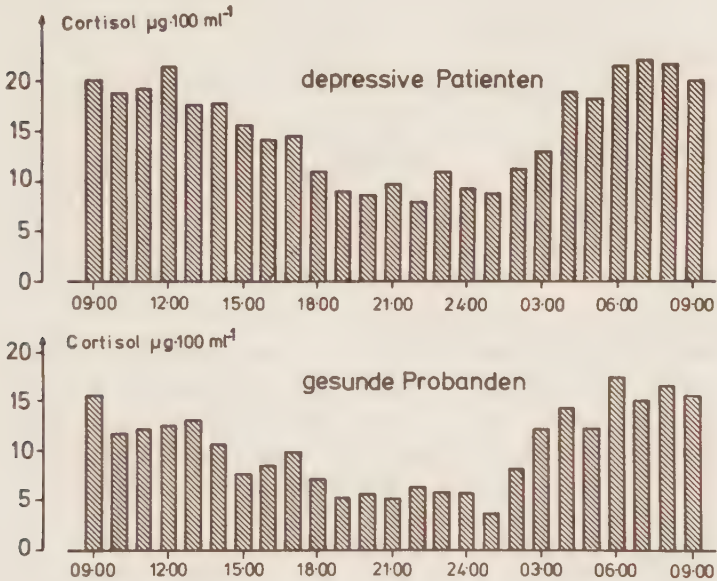


Abb. 14: Vergleich der Cortisoltagessekretion von depressiven Patienten (behandelte und unbehandelte Patienten zusammengefaßt) und gesunden Probanden. Die Cortisolproduktion der Patienten erscheint während des gesamten Tages erhöht gegenüber der Kontrollgruppe.

Klar zu erkennen ist bei den depressiven Patienten die gesteigerte Cortisolsekretion während des gesamten Tagesverlaufs. Eine frühmorgendliche Annäherung der Kurven wie in Abb.11 ist nun nicht mehr zu erkennen. Nahezu zum gleichen Zeitpunkt nachts um ca. 1⁰⁰ werden sowohl von den Probanden als auch von den depressiven Patienten niedrigste Tageswerte erreicht. Danach steigen beide Tagesprofile kontinuierlich an. Dieser Befund gibt keinen Hinweis auf eine Rhythmusstörung der Cortisolausschüttung in der Depression. Eine Änderung der Rhythmik im Sinne einer Phasenvorverschiebung läßt sich nicht erkennen.

Eine Abflachung des Kurvenverlaufs in der Depression wird ebenfalls nicht deutlich. Das Ausmaß des Hypercortisolismus in der Depression zeigt sich auch anhand der Analyse der individuellen Cortisol-24-Stunden-Mittelwerte (Tab.7). Die Gruppe der behandelten Patienten unterscheidet sich nicht von der sog. unbehandelten, liegt jedoch bei einer mittleren Cortisolkonzentration von $14,86 \pm 3,1$ SD $\mu\text{g.}100 \text{ ml}^{-1}$ um 32 % höher als die gesunde Kontrollgruppe mit $10,01 \mu\text{g.}100 \text{ ml}^{-1} \pm 1,2$ SD. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Eine Altersabhängigkeit zum Ausmaß der gesteigerten Cortisolausschüttung in der Depression konnte nicht gefunden werden. Ebenso besteht keine Abhängigkeit zwischen dem Schweregrad der Depression und der Höhe des Cortisolspiegels (vergleiche Tabelle 8).

Die 9. Vertikalspalte in Tabelle 7 zeigt das Ausmaß der Amplitude zwischen minimalem und maximalem Cortisolwert (Cortisolmaximum minus Cortisolminimum). Hierbei wird deutlich, daß die Konzentrationsschwankungen in der Gruppe der depressiven Patienten stärker ausgeprägt sind als bei den Kontrollgruppen. Dies unterstreicht unseren Befund einer fehlenden Kurvenabflachung in der Depression bezüglich der cirkadianen Cortisolausscheidung.

6.5 Vergleich der 24-Stundenprofile von Cortisol und TSH

Auslösendes Moment für diese Fragestellung ist ein auffallender Befund innerhalb der Gruppe der sog. unbehandelten depressiven Patienten (Tab.7). Einem hohen TSH-Mittelwert entspricht hierbei ein niedriger Cortisolwert, in den beiden übrigen Patienten herrscht das umgekehrte Verhältnis.

Es ist ein seit langem ungeklärtes Problem, ob und in welcher Weise die Cortisolsekretion Einfluß nimmt auf die Ausschüttung von TSH. Um der Beantwortung dieser Frage näher zu kommen, verglichen wir im folgenden das cirkadiane Cortisolprofil mit dem der TSH-Tagesausschüttung. Wir wählten hierfür die Gruppe der gesunden Probanden. Dies zeigte die ausgeprägteste Rhythmik sowohl bezüglich der TSH als auch der Cortisolsekretion. Ein Hilfsmittel zum Verständnis soll die schematische Darstellung liefern. (Abb.15).

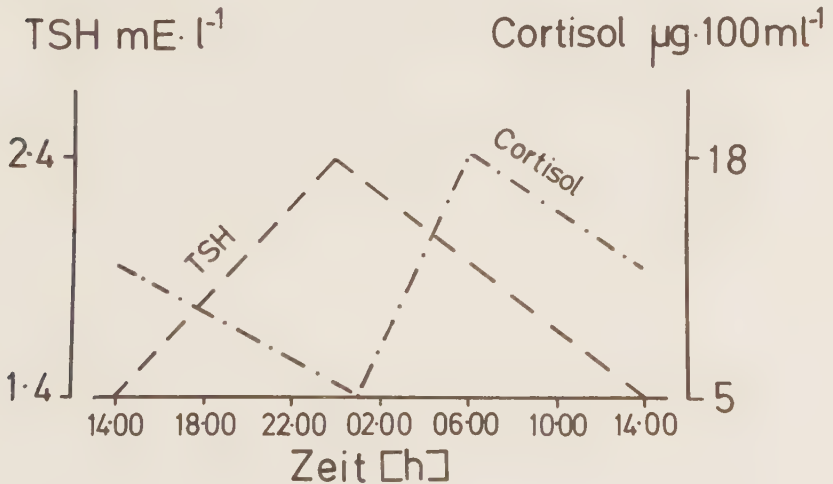


Abb.15 : Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Cortisol- und TSH-Tagessekretion.

TSH bzw. Cortisolwerte mit ihren Einheiten sind auf den eingezeichneten Ordinaten zu erkennen. Die Abszisse repräsentiert die Zeitachse. Minimal- und Maximalwerte beider Hormonprofile sind jeweils miteinander verbunden, entsprechend der ungefähren Regressionsgeraden der TSH- bzw. Cortisolwerte.

Es wird deutlich, daß der Beginn des TSH-Anstiegs um 14⁰⁰ in die Zeit des abfallenden Schenkels des Cortisol-Profiles fällt. Eine zeitliche Abhängigkeit des Schwingungsrhythmus zueinander scheint sich anzudeuten. TSH-Maximum und Cortisolminimum treffen sich mit einer Stunde Phasenverschiebung. Zum Zeitpunkt des Cortisol-maximums sind die TSH-Werte um mehr als die Hälfte abgefallen. Klar zu erkennen ist die Ähnlichkeit des zweiphasischen Verlaufs beider Hormonprofile. Die Graphik zeigt, daß der Hormonanstieg schneller erfolgt als der Abfall. Dies gilt für Cortisol in stärkerem Maße als für TSH. Die oben erwähnte einstündige Phasenverschiebung erklärt sich möglicherweise durch die unterschiedlichen Anstiegssteilheiten. Formal zu erkennen ist, daß die Cortisolausschüttung deutlich an die Tag-Nacht-Einteilung von ungefähr 16 : 8 Stunden gebunden ist. Die Werte steigen an mit Schlafbeginn und fallen ab während der aktiven, wachen Stunden. Eine ähnliche Tag-Nacht-Gebundenheit wird dagegen für TSH nicht deutlich.

7. Diskussion

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die circadiane Tagesausschüttung von TSH, T₃, T₄ und Cortisol. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wählten wir eine Kontrollgruppe, die in Alter und Geschlecht der Patientengruppe mit endogener Depression entsprach.

7.1 TSH-Sekretionsmuster im 24-Stundenprofil

Das Tagesprofil der circadianen TSH-Sekretion erwies sich bei den endogen depressiven Patienten verändert im Vergleich zu gesunden, vergleichbaren Kontrollpersonen. Bei den gesunden Probanden zeigte sich in allen Fällen ein biphasischer Verlauf der Hormonsekretion mit ausgeprägten mitternächtlichen Maxima und nachmittäglichen Minima. Dies entspricht Befunden aus der Literatur (97,111,116,161), wobei der circadiane Rhythmus der TSH-Ausschüttung beim Menschen einen in-zwischen allgemein akzeptierten Befund darstellt. Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der genauen Zeitpunkte des Minimums bzw. des Maximums haben möglicherweise ihre Ursachen in inhomogenen Untersuchungsgruppen bezogen auf die Alters- und Geschlechtsverteilung, einem uneinheitlichen methodischen Ansatz und ungenauer Dokumentation der Schlafgewohnheiten. Bei unseren gesunden Kontrollen imponierte die geringe Streubreite um den nachmittäglichen Tiefstwert. Dieser Zeitpunkt stimmt auffallend gut überein mit den Ergebnissen von Chan, die Minima um ca. 14.00 fand (23).

Die Nachtmaxima streuten in unserer Studie jeweils stärker als die Minimalwerte.

Eine Begründung mag in der Abhängigkeit des nächtlichen Höchstwertes vom Schlafeintrittszeitpunkt liegen, worauf Parker und Mitarbeiter (115) hinweisen.

Parker konnte zeigen, daß das nächtliche TSH-Sekreti-

onsmuster abhängig vom Schlafbeginn variiert, d.h., daß eine Veränderung des gewohnten Schlafbeginns die Form und die Amplitude des circadianen TSH-Profiles verändern kann, ohne daß der Schlaf selbst eine ursächliche Bedeutung für den Anstieg der TSH-Werte am Abend zu haben braucht (115). Dieser Befund könnte eine Erklärung darstellen für die größere Streubreite der nächtlichen Maxima bei den Probanden, zumal diese unregelmäßiger als die Patienten zu Bett gingen.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei den TSH-Profilen der endogen depressiven, mit Thymoleptika behandelten Patienten. Wir konnten insgesamt erniedrigte TSH-Werte beobachten, deren Konzentrationen unabhängig vom Schweregrad der Depression waren. Die Tatsache, daß sich nahezu sämtliche TSH-Tageswerte an der unteren Nachweisgrenze bewegten, bei kaum erniedrigten oder nahezu unveränderten T3- bzw. T4-Werten, könnte auf eine Störung innerhalb des HHS-achsensystems hindeuten im Sinne einer sekundären Hypothyreose, wie sie zur Beschreibung dieser Zusammenhänge in Tabelle 1 dargestellt ist.

Zusätzlich schien der Rhythmus der circadianen TSH-Ausschüttung infolge Ausbleibens des normalen Konzentrationsanstiegs in der Nacht teilweise aufgehoben. Dieser Befund war signifikant, nur 50 % der behandelten Patienten zeigten einen noch erkennbaren Rhythmus im TSH-Profil. Die wenigen Arbeiten, die sich bisher mit der circadianen TSH-Ausschüttung in der Depression beschäftigten, kamen zu nicht ganz einheitlichen Ergebnissen:

In einer ersten Arbeit fanden Weeke und Weeke 1978 einen Hinweis dafür, daß die TSH-Werte in der Depression verändert erscheinen (163). Weeke und Weeke nahmen an, daß häufigere Blutabnahmen weiteren Aufschluß über ein verändertes Hormonprofil geben könnten und maßen in einer Erweiterungsarbeit die circadianen TSH-Profile einer Frau und dreier Männer mit ED in einstündigem Ab-

stand. Es ergab sich in Übereinstimmung mit unseren Befunden, daß der Anstieg der TSH-Konzentration verringert war oder ganz ausblieb (164).

Eine allgemeine Erniedrigung der TSH-Werte konnten Golstein und Mitarbeiter (58) für endogen depressive Patienten im Gegensatz zu neurotisch depressiven Patienten feststellen.

Dagegen fand Kijne (75) weder ein erniedrigtes Niveau der TSH-Werte noch einen aufgehobenen Rhythmus im Tagesprofil. Zur Untersuchung kamen dabei 9 Patienten, Männer und Frauen im Alter zwischen 65 und 80 Jahren, jeweils vor und nach medikamentöser Behandlung.

Bei diesen Befunden ist zu berücksichtigen, daß hohes Alter bzw. eine inhomogene Geschlechtsverteilung innerhalb einer Untersuchungsgruppe die Werte zu einem höheren Niveau hin verändern können (94, 136). Das Fehlen einer gesunden Probandengruppe in dieser Arbeit macht die Ergebnisse Kijnes zudem schwer mit unserer vergleichbar.

In Berücksichtigung der zitierten Arbeiten lassen sich unsere Befunde dahingehend zusammenfassen, daß bei den untersuchten Patienten eine generelle Reduzierung der TSH-Werte vorliegt, bei einer stark verringerten Rhythmik bezogen auf das nächtliche Maximum.

Befunde über einen erniedrigten TSH-Spiegel in der Depression traten in der Literatur fast gleichzeitig mit den sehr viel stärker beachteten Ergebnissen über eine abnormal erniedrigte TSH-Ausschüttung nach exogen verabreichten TRH bei depressiven Patienten auf (56,71, 73,76,77,92). 40 bis 50 % der endogen depressiven Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen zeigen dieses Verhalten, daß sich normalisiert mit erfolgreicher Behandlung der depressiven Phase (79,142,171). Eine jedoch verbleibende erniedrigte TSH-Antwort trotz klinischer Verbesserung scheint einen Rückfall anzudeuten, wenn die Antidepressivabehandlung beendet wird (139,171). Die niedrigen Werte erklären sich u.E. über eine allgemein

gedämpfte TSH-Sekretion, wie sie in der cirkadianen TSH-Sekretion sehr deutlich wird.

Eine Korrelation zwischen Depressivitätsgrad und TSH-Spiegel, wie sie von Weeke (163) beschrieben wird, ließ sich in unserer Arbeit nicht finden. Generell jedoch litten die von uns untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer schweren Depression.

7.2 Einfluß der Medikation auf den TSH-Spiegel

Zunehmend interessiert sich die biologisch-psychiatrische Forschung für die durch Antidepressiva induzierten Veränderungen auf neuroendokrinem Gebiet.

Zur Beurteilung unserer Ergebnisse ist es an dieser Stelle notwendig, nach dem möglichen Einfluß der antidepressiven Medikation auf den TSH-Spiegel zu fragen. In der vorliegenden Arbeit war kein eindeutiger Unterschied im TSH-Profil zwischen unbehandelten Patienten und gesunden Kontrollen zu ermitteln. In der Literatur wird ein deutlich niedrigeres Niveau der TSH-Werte für medikationsfreie endogen depressive Patienten gegenüber Kontrollen beschrieben (58). Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß die von uns untersuchte Gruppe der unbehandelten Patienten aus nur drei Personen bestand. Bei zwei von ihnen lag die cirkadiane TSH-Ausscheidung niedriger als das Durchschnittsniveau der gesamten Probanden, bei einem unbehandelten Patienten lagen die weiteren Werte jedoch deutlich darüber. Dies führte zu einer fehlenden, klaren Trennung beider Gruppen. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen bleiben in dieser Richtung abzuwarten. Die zusätzlich ausgeprägte Verminderung des TSH-Spiegels, die wir bei den behandelten Patienten fanden, deutet zwar auf die Möglichkeit einer pharmakokinetischen Beeinflussung der TSH-Werte hin, die Beurteilung wird jedoch durch die wenig vergleichbare Gruppe der unbehandelten Patienten erschwert. Weeke und Mitarbeiter (163) fanden keinen Ein-

fluß der medikamentösen Behandlung auf den TSH-Spiegel in der Depression. Vor und nach medikamentöser Behandlung blieb der TSH-Spiegel bei endogen-depressiven Patienten im Normalbereich (75). Goldstein und Mitarbeiter beschrieben für die cirkadiane TSH-Sekretion einen Unterschied zwischen unbehandelten bipolaren und unipolar-depressiven Frauen (58). Kein Unterschied fand sich zwischen bipolar-depressiven und der gesunden Kontrollgruppe. Tatsächlich sind die 24-Stunden-Mittelwerte unserer unbehandelten Patientengruppe trotz geringer Population mit denen der unbehandelten Patienten der Goldsteinarbeit vergleichbar. In den oben beschriebenen Arbeiten fehlt jedoch in vielen Fällen eine genauere Beschreibung der Art und Dauer der antidepressiven Therapie und der Art der medikamentösen Vorbehandlung. Auch bei näherer Benennung der Antidepressivatherapie bleiben die Ergebnisse widersprüchlich.

Linnoila (90) fand erhöhte basale TSH-Serumwerte nach Nortryptilin und Chlorimipramin bei gesunden männlichen Studenten, Widerlöv (174) sah keine Beeinflussung des TSH-Plasma-Spiegels bei Gesunden nach tricyclischer antidepressiver Medikation, wobei er jedoch keine stündlichen Messungen durchführte.

In neuerer Zeit scheint einiges darauf hinzuweisen, daß Amitryptilin den TSH-Spiegel ansteigen läßt (79). Neuroleptische Medikamente senken dagegen die TSH-Antwort auf TRH-Gabe (vgl. Tabelle 2). Tricyclische Antidepressiva besitzen jedoch offensichtlich eine andere Wirkungsweise als antipsychotische Medikamente. Diese scheinen einen signifikanten Effekt auf die Dopaminrezeptoren auszuüben, während tricyclische Antidepressiva die Wiederaufnahme von Noradrenalin an den adrenergen Nervenendigungen zu blockieren scheinen (146). Es vermögen jedoch auch andere Medikamente auf die Hypophysen-Schilddrüsenachse Einfluß zu nehmen. Meist findet diese Einflußnahme über eine Veränderung des

peripheren Kontrollsystems der Schilddrüsenhormone statt, indem solche Medikamente die Umwandlung von T₄ in T₃ und umgekehrt reduzieren und dadurch in die negative feedback-Kontrolle der Hypophysen-Schilddrüsenfunktion eingreifen (110). Einige Medikamente jedoch scheinen auch direkt auf die hypothalamische Kontrolle von TSH einzuwirken, wobei der genaue Angriffspunkt ihrer Wirkungsweise jedoch noch nicht geklärt ist (69). Experimentelle Beobachtungen unterstützen die Hypothese, daß zentral wirksame Monoamine, wie sie im Gehirn in großen Mengen vorkommen, große Wirksamkeit ausüben können bei der Modulation von Faktoren, die die Hormonsekretion steuern. Im einzelnen handelt es sich dabei um die Katecholamine Noradrenalin und Dopamin sowie das Indolamin Serotonin (13,146). Obwohl der genaue Mechanismus bezüglich der TSH-Ausscheidung, insbesondere was den nächtlichen Anstieg der TSH-Konzentration betrifft, noch ungeklärt ist, herrscht Einigkeit über einen stimulierenden Noradrenergen und einen inhibitorischen dopaminergen Effekt auf die TSH-Ausschüttung. Widersprüchliche Ergebnisse existieren dagegen von einem serotoninergen Effekt (133,156). Die seit den 60er Jahren entwickelten Hypothesen, nach denen depressive Erkrankungen mit einem Mangel an diesen oben genannten körpereigenen Monoaminen in funktionell wichtigen Hirngebieten zusammenhängen sollen, haben bis heute keine widerspruchsfreien Befunde ergeben (69).

Die Aminmangelhypothese wurde inzwischen durch Hinweise auf eine veränderte Rezeptorempfindlichkeit erweitert. Vor allem aufgrund des Befundes, daß die durch postsynaptische Stimulation adrenerger Neurone mittels Clonidin, einem alphaadrenergen Rezeptorstimulator, induzierte Wachstumshormonausschüttung bei endogen-depressiven Patienten deutlich vermindert ist, kam

Mattusek 1978 zu der Annahme, daß es sich bei endogen-depressiven Erkrankungen weniger um ein verringertes Angebot von Neurotransmittern im ZNS handelt, als eher um eine herabgesetzte Empfindlichkeit der postsynaptischen Rezeptoren (101).

Insgesamt sind Untersuchungen über die Wirkungsweise antidepressiver Medikamente, sowohl was deren Einflußnahme auf mögliche Dysfunktionen auf der Ebene der Neuronen bzw. der Rezeptoren, als auch was deren Wirkung auf veränderte Hormonlagen in der endogenen Depression betrifft, bisher nicht zu übereinstimmenden klaren Ergebnissen gelangt.

Inwieweit die Nebenwirkungen dieser Medikamente sekundären Einfluß nehmen können auf die basale TSH-Konzentration ist bisher nicht erforscht. Auch nicht psychotrope Pharmaka (vgl.Tab.2) haben direkt senkende Wirkung auf den TSH-Spiegel. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die behandelten Patienten oft mit unterschiedlichen Medikationen und unterschiedlich langen Vorbehandlungszeiten zur psychiatrischen Aufnahme kommen, d.h., ein noch anhaltender TSH-senkender Effekt von Medikamenten vorliegen kann, deren Herkunft nicht erforscht werden konnte. Die Einregulierung des TSH-Spiegels im Körper kann bis zu 27 Wochen dauern, wie es z.B. von der Normalisierung der TSH-Sekretion nach thyreostatischer Behandlung bekannt ist (67).

7.3 Therapieversuche mit HHS-Achsenhormonen

Daß in der Depression auf vielen Ebenen endokriner Systeme Störungen vorliegen können und damit auch die verschiedensten Möglichkeiten eine Besserung der depressiven Stimmung herbeizuführen, bezeugen Versuche die depressive Krankheitsphase durch die Gabe von TRH, TSH oder Schilddrüsenhormonen zu beeinflussen, also auf der Ebene der HHS-Achse. Oft wurde auch versucht, mit solchen Hormongaben den antidepressiven Effekt der Tyhmoleptika zu beschleunigen (31,125,172,173,73). In fast

allen Fällen konnte ein kurzfristiger therapeutischer Effekt erzielt werden, der jedoch bei chronischer bzw. wiederholter Anwendung wieder verschwand, d.h., nach dem therapeutischen Effekt wird offensichtlich der vorhandene Feedback-Mechanismus des HHS-Systems aktiviert und das erzielte Ergebnis wieder aufgehoben (73). In manchen Fällen der 20 bis 35 % nonresponder bei der Behandlung der Depression mit tricyclischer Antidepressiva, scheint die Anwendung von T3 die Wirksamkeit von Amitriptylin bzw. Imipramin zu potenzieren (59). Dieses Vorgehen scheint jedoch nicht grundsätzlich erfolgreich zu sein.

7.4 T3- und T4-Sekretionsmuster im 24-Stundenprofil

Die Untersuchung der cirkadianen Ausschüttung der Schilddrüsenhormone ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollen. Die T3-Mittelwerte der behandelten und unbehandelten Patienten liegen jedoch tendenziell niedriger als die der gesunden Probanden. Ein cirkadianer Rhythmus der T3-Sekretion fand sich in keiner der Gruppen. Der fehlende Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen wird hinsichtlich der T4-Ausschüttung noch deutlicher. Eine Synchronizität der Tagesrhythmen von TSH und den Schilddrüsenhormonen ergab sich nicht. Wie widersprüchlich die Existenz eines cirkadianen Rhythmus der Schilddrüsenhormone in der Literatur beschrieben wird, zeigen folgende Ergebnisse: Untersuchungen hierzu wurden fast ausschließlich an gesunden Probanden durchgeführt.

Weeke und Gundersen fanden eine rhythmische Tagesausscheidung von freiem T3 mit niedrigen Tages- und höheren Nachtwerten. Für freies T4 war der Rhythmus weniger deutlich (164). C.Lucke beschrieb dagegen für T3 als auch für T4 hohe Tageswerte und niedrige Nacht-

werte (97) und Chan und Mitarbeiter (23) ein umgekehrtes Verhältnis in der Tagessekretion von TSH und T4 mit niedrigen T4-Werten in der Nacht, konnten jedoch keine Rhythmik für T3 feststellen.

Die Schwierigkeit einen Rhythmus der Schilddrüsenhormone aufzuzeigen, liegt unseres Erachtens in der Unmöglichkeit die Überlagerungen zu eliminieren, die durch die langen Halbwertszeiten der Schilddrüsenhormone (T3 1 bis 3 Tage, T4 5 bis 7 Tage, vgl. Cortisol HWZ 15 min, TSH HWZ 30 min) entstehen. Lucke betonte, daß die individuellen Kurven nicht unbedingt einem Sekretionsmuster folgen und deshalb sich Hoch- und Tiefphasen im Mittelwert gegenseitig aufheben können. Die von uns erniedrigt gefundenen T3-Serum-Werte bei den depressiven Patienten entsprechen denen von Kirkegaard (79) und Linnoila (90), obwohl diese keine 24-Stunden-Ergebnisse beschreiben.

Es ist auch möglich, die erniedrigten T3-Werte als Folgeerscheinung der gefundenen TSH-Erniedrigung zu erklären. Dies, wie beschrieben, im Sinne einer sekundären Hypothyreose.

Erniedrigte T3-Werte werden jedoch nicht nur bei endogenen Depressionen beobachtet.

T4 und T3 fällt auch ab nach chirurgischen Eingriffen, bei Hunger und anorexia nervosa etc (siehe Literaturüberblick).

Dies deutet auf die Wichtigkeit ausführlicher diagnostischer Abklärung bes. bezüglich endokriner Erkrankungen hin. Kirkegaard (79) fand bei eingehend diagnostizierten, endogen-depressiven Patienten keine durchgängige Störung der Gesamtschilddrüsenfunktion, Patienten die über allgemeine Beschwerden wie Depression, Erschöpfungszustände und Antriebslosigkeit klagen, können eine subklinische bis eindeutige Hypothyreose haben und keine endogene Depression als Diagnose.

Wir halten es für wahrscheinlich, daß jedes Eingreifen in das System der HHS-Achse von außen, wie es mit den oben zitierten Arbeiten auch in der Depression versucht wurde, ganz allgemein einen stimulatorischen Effekt auf bestimmte Befindlichkeitszustände ausübt, wodurch sich ein Zuwachs an Aktivität, Hoffnung, Interesse, Wohlbefinden, sonst antidepressive Effekte, einstellt. Möglicherweise verursacht z.B. eine geringe Dosis von T3 einen Grad an Schilddrüsenaktivität, der sich normalerweise spontan einstellt und eine Erholung von der depressiven Episode einleitet (127). Die vielen widersprüchlichen Ergebnisse über den Zustand der Schilddrüsenfunktion in der Depression spiegeln wahrscheinlich die interindividuelle Variabilität der sich gegenseitig beeinflussenden und ineinandergreifenden Systeme, deren Reagibilität wiederum von den verschiedensten Faktoren abhängig ist. Sie zeigen auch die Anfälligkeit von Ergebnissen, die versuchen einen Befund isoliert von anderen zu betrachten.

7.5 Cortisol

Der oben diskutierte Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten endogen depressiven Patienten bezüglich der TSH-Werte war für Cortisol nicht nachweisbar, d.h., die Gruppe der mit Thymoleptika behandelten Patienten zeigte ein Cortisoltagesprofil, das mit dem der unbehandelten depressiven Gruppe bezüglich Rhythmik und Niveau der Cortisolwerte übereinstimmte.

Obwohl die Gruppe der unbehandelten Patienten auch hier wiederum zu klein ist um statistische Untersuchungen zuzulassen, legt eine derartige Ähnlichkeit der Cortisolprofile die Vermutung nahe, daß die Medikation bzw. die anderen, für das Niveau des TSH-Spiegels wichtigen Faktoren keinen Einfluß auf den

Cortisolspiegel in der Depression ausüben. Dies ist in Übereinstimmung mit Befunden aus der Literatur (19,80). Krieger fand keinen Unterschied im Urin-Cortisol-Spiegel zwischen behandelten und unbehandelten Patienten (80), d.h., die Medikamentenempfindlichkeit bzw. andere Faktoren scheinen für die Regulierung der Cortisol-Konzentration innerhalb der HHNNR-Achse eine weniger entscheidende Rolle zu spielen als für die Hormone der HHS-Achse. Es zeigte sich aber, daß die mittlere circadiane Cortisolsekretion bei den depressiven Patienten sowohl tagsüber als auch nachts signifikant höher war als bei der gesunden Vergleichsgruppe.

Die Kurvenverläufe von Gesunden und Depressiven waren nahezu parallel zueinander verschoben mit Ausnahme einer kurzen Annäherungsphase zur 03.00 und 04.00 Uhr. Das heißt, eine Veränderung der Cortisoltagesprofile in der Depression im Sinne eines abgeflachten Kurvenverlaufs, wie sie ursprünglich von Sachar und Mitarbeitern (142) beschrieben wurde, konnte nicht ermittelt werden.

Sachar fand während der Nacht 2-bis 3-fach höhere Cortisolspiegel bei den depressiven Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollen.

Aschoff fand bei einem Literaturvergleich in nur 3 von 9 Arbeiten Ergebnisse, die in Übereinstimmung mit Sachar eine Amplitudenverminderung in schwerer Depression beschreiben (7).

Zwar wurden bei 1-stündiger Blutabnahme die episodischen Phasen erhöhter Einzelsekretion in der vorliegenden Cortisolmittelwertskurve nicht erfaßt, jedoch konnte in Übereinstimmung mit Rubin (139) gezeigt werden, daß die Werte sich im Minimum weniger unterschieden, als im Maximum. Da von uns keine Verlaufstudien über einen längeren Zeitraum durchgeführt wurden, können wir keine Angaben über eine mögliche Verkürzung der Periodendauer während der Depression im Sinne der internen Desynchronisation machen, wie sie von Pflug und Mitarbeitern (120)

oder von Kripke und Mitarbeitern (83) für die Körpertemperatur beschrieben wurde. Zur Verifizierung der Hypothese der Phasenverlegung (phase advance) gegenüber dem externen Zeitgeber in der Depression, wie sie von Wehr und Mitarbeitern (165) aufgestellt wurde, fehlt uns eine Untersuchung zumindest über die von uns gemessenen 24 Stunden hinaus. Bei der Parallelität der Kurvenverläufe von Gesunden und endogen depressiven Kranken scheint eine Rhythmusveränderung im Sinne des phase advance jedoch wenig wahrscheinlich. Ein Zusammenhang zwischen Hypercortisolismus und Schweregrad der Erkrankung konnte von uns bezogen auf die untersuchten Patienten nicht gefunden werden.

Möglicherweise spielt hier die Homogenität bzw. die geringe Patientenzahl eine Rolle.

Ähnliches gilt für eine etwaige Abhängigkeit zwischen Hyperkortisolismus und dem Alter der Patienten, wie sie von Doerr und Mitarbeitern gefunden wurde (40). Bei der geringen Streubreite bezüglich des Alters war hierzu kein Vergleich möglich. Trotz der Tatsache, daß die Cortisolforschung seit über 25 Jahren Gegenstand biologisch-psychiatrischer Untersuchungen ist, konnte man bisher keine kausale Beziehung zwischen Cortisolveränderung und endogener Depression finden. Eine Hypothese postuliert eine gemeinsame, gestörte Funktion im Neurotransmittersystem des ZNS, welche die Ursache sowohl für den depressiven Zustand als auch für die veränderte Hormonlage der endogen depressiv Erkrankten sein könnte.

7.6 Beziehungen zwischen HHNNR-Achse und HHS-Achse

Eine andere Erklärung geht davon aus, daß die übermäßige Cortisolsekretion in der endogenen Depression die Hauptstörung darstellen könnte und daß andere Veränderungen (TSH, GH) Sekundärerscheinungen davon sind, ähnlich der veränderten endokrinen Situation, die beim Cushing Syndrom auftritt (74).

Untersuchungen in dieser Richtung, insbesondere was die Beziehung zwischen der HHNNR-Achse und der HHS-Achse betrifft, sind in letzter Zeit in den Hintergrund getreten.

Es ist jedoch erwiesen, daß pharmologische Dosen von Glukokortikoiden den nächtlichen TSH-Anstieg aufheben können (111,116) bzw. den basalen TSH-Spiegel reduzieren können (131,151).

Ein erhöhter Cortisolspiegel im Serum verhindert eine normale TSH-Antwort auf TRH-Gaben (126).

Aufgrund dieser Befunde, lag die Annahme nahe, daß die circadiane Veränderung der TSH-Sekretion und die Höhe des basalen TSH-Spiegels in Zusammenhang mit einem primär bestimmenden Tagesrhythmus der Nebennierenrindenfunktion stehen könnte (131).

Obwohl sich hierzu keine Korrelation bei der Gruppe der behandelten Patienten ergab, fanden wir in Übereinstimmung mit oben Erwähntem in der Gruppe der unbehandelten Patienten einen erhöhten mittleren Cortisolspiegel verbunden mit einem niedrigen TSH-Mittelwert und umgekehrt.

In jüngster Zeit widerrief jedoch Prange mit neueren Daten einen früheren Befund eines Zusammenhanges zwischen erhöhtem Cortisolspiegel und verminderter TSH-Antwort auf TRH-Gabe (94).

Allgemein unterstützen neuere Arbeiten diesen Zusammenhang nicht mehr.

Diese Veröffentlichungen beziehen sich jedoch in der Hauptsache auf den TRH-Test in Verbindung mit einem basalen Cortisolwert, bzw. dem Ergebnis des Dexamethason-Testes und zeigen keine circadianen Verlaufsuntersuchungen (15,94,127).

Insgesamt jedoch liegt die Vermutung nahe, daß die Schwierigkeit bei der Beurteilung von Veränderungen innerhalb der HHS-Achse möglicherweise in der Komplexizität der Anlage dieses Systems begründet liegt. Das Ausmaß

der vielen Feedback-Regulationsmechanismen, mittels dem dieses Hormonsystem organisiert ist, läßt es gleichzeitig sensibler (Medikation und andere Faktoren), aber auch träger als das des HHNNR-Systems auf äußere und innere Veränderungen reagieren.

Der Cortisolrhythmus zählt zu den stabilsten Rhythmen, die vom menschlichen Organismus bekannt sind. Dies wird auch durch unsere Untersuchungen im Vergleich mit der HHS-Achse bestätigt. Damit scheint das HHS-Achsensystem aufgrund seiner hohen Reagibilität für Untersuchungen mit Medikamenten geeignet, obwohl das Ausmaß der vielen Feedback-Regulationssysteme innerhalb dieses Systems auch die Grenzen der Beurteilbarkeit von Untersuchungen auf diesem Gebiet aufzeigen. Differentialdiagnostische Bedeutung kommt dagegen eher dem stabileren HHNNR-System zu.

8. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen affektiven psychischen Erkrankungen und endokrinen Veränderungen anhand der basalen circadianen Hormonsekretion von Thyreoidea-stimulierenden Hormon (TSH), Trijodthyronin (T_3), Thyroxin (T_4) und Cortisol während der endogen depressiven Erkrankung zu untersuchen.

Zur Untersuchung kamen 13 weibliche Patienten; hiervon erhielten zehn eine Medikation mit Antidepressiva, drei waren unbehandelt. Bei allen Patienten wurden uni- bzw. bipolare Depressionen diagnostiziert. Die Diagnosen richteten sich nach den Kriterien der ICD-8 bzw. DSM III. Acht gesunde Probanden dienten als eine alters- und geschlechtsmäßig parallelisierte Kontrollgruppe.

Die untersuchten Hormonspiegel wurden aus einstündig abgenommenen Blutwerten ermittelt. Graphische Darstellungen zeigen die Hormonprofile, welche in den verschiedenen Gruppen als Mittelwertskurven verglichen werden.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Student T-Test für unabhängige Variable.

Folgende Ergebnisse wurden ermittelt:

- Bei der Gruppe der endogen depressiven Patienten mit antidepressiver Behandlung zeigte sich ein im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigter TSH - Spiegel mit genereller Abflachung in der circadianen Sekretionsrhythmik.
- Die unbehandelten Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied im TSH - Sekretionsmuster.
- Eine 24-Stundenrhythmik der T_3 - bzw. der T_4 - Sekretion konnte weder für Patienten (behandelt und unbehandelt) noch für gesunde Probanden gefunden werden.

- Das Profil der circadianen Cortisolausschüttung ergab in der Patientengruppe und bei den Probanden keinen Unterschied. Die Cortisolwerte lagen jedoch bei sämtlichen Patienten signifikant höher als die der gesamten Kontrollpersonen.
- Eine Korrelation zwischen circadianem TSH - und Cortisolrhythmus konnte nicht gefunden werden. Obwohl sich ein Zusammenhang bei der geringen Anzahl der unbehandelten Patienten anzudeuten schien, war dieser bei den Behandelten nicht nachzuweisen.

Aus diesen Ergebnissen wurden folgende Schlüsse gezogen:

- Die dargestellten Befunde und Hinweise aus der Literatur scheinen darauf hinzuweisen, daß die circadiane TSH-Sekretion während der depressiven Phase vermindert ist. Dies kann als Ausdruck einer Störung innerhalb des Hypothalamus-Hypophysen- Schilddrüsenachsensystems interpretiert werden.
- Es ist nicht auszuschließen, daß ein unspezifischer medikamentöser Einfluß auf das sensible Regulationssystem der Hypothalamus- Hypophysen- Schilddrüsenachse der Erniedrigung des TSH-Spiegels zugrunde liegt.
- Die fehlende Darstellbarkeit eines circadianen Sekretionsmusters für T_3 und T_4 läßt sich möglicherweise mit den langen Halbwertszeiten dieser Hormone erklären.
- In Übereinstimmung mit Angaben aus der Literatur konnte eine Erhöhung der circadianen Cortisolausschüttung während der endogen depressiven Erkrankungsphase gezeigt werden. Eine Medikamentenabhängigkeit scheint für die Höhe des Cortisolspiegels nicht zuzutreffen.

9. Literaturübersicht

- 1 Ahuja, S.; Baumgarten, S.;
Oeff, K.:
Repetitive intravenous TRH- stimulations at short
intervals in euthyroid and hypothyroid subjects.
Acta Endocrinol. 93:20-24, 1980
- 2 American Psychiatric Association
Diagnostic and Statistical Manual of Mental
Disorders (Third edition).
Washington, D.C., 1980
- 3 Amsterdam, J.D.; Winokur, A.; Caroff, S.N.;
et all.:
The dexamethasone suppression test in outpatients
with primary affective disorder and healthy con-
trol subjects.
Am.J.Psychiatry 139:3,287-291, 1982.
- 4 Aschoff, J.; Gerecht, U.; Wever, R.:
Desynchronisation of human circadian rhythms.
Japanese Journal of Physiology 17:450-457, 1967.
- 5 Aschoff, J.:
Das circadiane System. Grundlagen der Tages-
periodik und ihre Bedeutung für angewandte
Physiologie und Klinik.
Verh.dtsch.Ges.innere Med.79.Bd19-31,J.F.
Bergmann, München 1973
- 6 Aschoff, J.:
Circadian rhythms : general features and endo-
crinological aspects.
Endocrine Rhythms (Krieger, D.T.ed.)
Raven Press N.Y., 1-61, 1979
- 7 Aschoff, J.:
Wie gestört ist der circadiane Rhythmus bei
Depressiven?
In: Neue Perspektiven in der Depressionsfor-
schung (Heimann, H. und Giedke, H.)
Bern: Huber, 1980
- 8 Avery, D.H.; Wildschütz, G. and Rafaelsen, O.J.:
Nocturnal temperature in affective disorder.
J.affective disorders 4:61-71, 1982

- 9 Azukizawa, M.; Pekary, A.E.; Hershman, J.M. et al:
Plasma thyrotropin, thyroxine and triiodothyro-
nine relationships in man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 43:533-542, 1976
- 10 Besses, G.S.; Burrow, G.N.; Spaulding, S.W.:
Dopamine infusion acutely inhibits the TSH
and prolactin response to TRH.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 41:985-988, 1975
- 11 Börner, W.:
Schilddrüsenhormone-Thyreostatika.
Med.Klinik 69:1407, 1974
- 12 Bunney, W.; Davis, J.M.:
Norepinephrine in depressive reactions.
A review.
Arch.Gen.Psychiat. 13:483-494, 1965
- 13 Bunney, W.E.; Post, R.M.:
Catecholamine agonist and receptor hypothesis
of affective illness.
Paradoxical drug effects. Usdin, E.; Hamburg, D.A.,
Barchos, J.D. (Ed.) neuroregulations and psychi-
atric disorders.
Oxford Univ.Press. N.Y. 1977
- 14 Burger, A.G.; Weissel, M.; Berber, M.:
Starvation induces a partial failure of
triiodothyronine to inhibit the thyrotropin
response to thyrotropin-releasing hormone.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 51:1064-1067, 1980
- 15 Burger, H.G.; Patel, Y.C.:
TSH and TRH: their physiological regulation and
the clinical application of TRH.
Clinical Neuroendocrinology. Martini, L.,
Besser, G.M. (Ed.) New York, Academic Press, 1977
- 16 Burr, W.A.; Ramsden, D.B.; Griffiths, R.S.;
Black, E.G.; Hoffenberg, R.; Meinhold, H.;
Wenzel, K.W.:
Effect of a single dose of dexamethasone on
serum concentrations of thyroid hormones.
Lancet 2:58, 1967
- 17 Burrow, G.N.; May, P.B.; Spaulding, S.W. et al.:
TRH and dopamine interaction affecting pituitary
hormone secretion.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45:65-72, 1977

- 18 Carney,M.W.; MacLeod,S.; Sheffield,B.F.:
Thyroid function screening in psychiatric
in Patients.
Brit.J.Psychiat.138:154-156, 1981.
- 19 Carroll,B.M; Curtis,G.C.; Mendels,J.:
Neuroendocrine regulation in depression II.
Discrimination of depressed from nondepressed
patients.
Arch.Gen.Psychiat. 33:1051-1057, 1976 b
- 20 Carroll,B.J.:
Neuroendocrine dysfunction in psychiatric
disorders. Psychopharmacology: A generation
of progress.Lipton,M.A., DiMascio,R. and
Killman,K.F.(Ed.)
Raven Press N.Y. 487-497, 1978.
- 21 Carroll,B.J.; Greden,J.F.; Haskett,R.;
Feinberg,M.; Albala,A.A.; Martin,F.J.R.;
Rubin,R.T.; Heath,B.; Sharp,P.T.; McLeod,W.L.;
McLeod,M.F.:
Neurotransmitter studies of neuroendocrine
pathology in depression.
Acta Psychiat.Scand. 28=:183-200, 1980 b
- 22 Cavalieri,R.R.; Sung,L.C.; Becker,C.E.:
Effects of phenobarbital on thyroxine and
triiodothyronine kinetics in Graves'disease.
J.clin.Endocrin. 37:308, 1973.
- 23 Chan,V.; Jones,A.; Liendo-Ch.P.; McNeilly,A.;
Landon,J.; Besser,G.H.:
The relationship between circadian variations
in circulating Thyrotrophin, Thyroid hormones
and Prolactin
Clinical Endocrinology 9:337-349, 1978
- 24 Chan,V.; Wang,C.; Yeung,R.T.T.:
Effects of heroin addiction on thyrotropin,
thyroid hormones and prolactin secretion in men.
Clin.Endocrin.10:557, 1979
- 25 Checkley,S.A.:
Neuroendocrine tests of monoamine function in
man: A review of basic therapy and its appli-
cation to the study of depressive illness.
Psychol.Med.10:35-53, 1980
- 26 Chernik,D.A.; Mendels,J.:
Sleep reversal: Disturbances in daytime sleep
patterns.
Clinical Electroencephalography 5:143-149,1974

- 27 Chopra, I.J.:
A radioimmunoassay for measurement of thyroxine
in unextracted serum.
J.Clin.Endocrinol.Metab.33:865, 1971
- 28 Collu, R.; Jequier, C.; Leboeuf, G.;
Letarte, J.; Ducharme, J.R.:
Endocrine effects of pimozide, a specific
dopaminergic blocker.
J.clin.Endocrin.41:981, 1975
- 29 Collu, R.:
The effect of TRH on the release of TSH, PRL
and GH in man under basal conditions and
following methysergide.
J.endocrin.Invest.2:121, 1978
- 30 Coppen, A.; Whybrow, P.C.; Noguera, R.et.al.:
The comparative antidepressant value of
L-tryptophan and imipramine with and without
attempted potentiation of triiodothyronine.
Arch.Gen.Psychiatry 26:234-241, 1972
- 31 Coppen, A.; Montgomery, S.; Peet, M.; Balley, J.;
Mark, V.; Woods, P.:
Thyrotropin-releasing hormone in the treatment
of depression
Lancet ii., 433-435, 1974
- 32 Croxson, M.S.; Hall, T.D.; Kletzky, O.A.et al.:
Decreased serum thyrotropin induced by fasting.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 45:560-568, 1977
- 33 Czernichow, P.; Dauzet, M.C.; Brayer, M.et.al.:
Abnormal TSH, PRL and GH response to TSH-releas-
ing factor in chronic renal failure.
J.Clin.Endocrinol.Metab.43:630-637, 1976
- 34 DeGroot, L.J.; Hoyer, K.:
Dexamethasone suppression of serum T3 and T4.
J.Clin.Endocrin.42:976, 1976
- 35 Delitala, G.:
Dopamine and TSH secretion in man.
Lancet 2:760, 1977
- 36 Delitala, G.; Rovasio, P.; Lotti, G.:
Suppression of TSH and PRL release by pyridoxine
in chronic primary hypothyroidism.
J.Clin.Endocrin. 45:1019, 1977

- 37 Delitala,G.; Rovasio,P.P.; Masala,A.;
Alagna,S.; Devilla,S.:
Metergoline inhibition of thyrotropin and
prolactin secretion in primary hypothyroidism.
Clin.Endocrin. 8:69,1978
- 38 Delitala,G.; Wass,J.A.H.; Stubbs,W.; Jones,A.;
William,S.; Besser,G.M.:
The effect of lisuride hydrogen maleate, an ergot
derivative on anterior pituitary hormone secre-
tion in man.
Clin.Endocrin. 11:1,1979
- 39 Dericks,Tan,J.S.E.; Eberlein,L.; Streb,C.;
Taubert,H.D.:
The effect of oral contraceptives and of bromo-
cryptine upon pituitary stimulation by LH-RH and
TRH.
Contraception 17:79, 1978
- 40 Doerr,P., et al.:
Relationship between mood changes and adrenal
cortical activity in a patient with 48-hour
unipolar-depressive cycles.
J.affect.Dis.1:93-104, 1976
- 41 Duick,D.S.; Warren,D.W.; Nicoloff,J.T.;
Otis,C.L.; Croxon,M.S.:
Effect of single dose dexamethasone on the
concentration of serum triiodothyronine in man.
J.clin.Endocrine 39:1151,1974
- 42 Dussault,J.H.:
The effect of dexamethasone on TSH and prolactin
secretion after TRH stimulation.
Canad.med.Ass.J.111:1195, 1974
- 43 Eastwood,M.R.; Stiasnay,S.:
Psychiatric disorder, hospital admission and
season.
Arch.Gen.Psychiat.35:769-771, 1978
- 44 Egge,A.C.; Rogol,A.D.; Varma,M.M.;
Blizzard,R.M.:
Effect of cyproheptadine on TRH-stimulated
prolactin and TSH release in man.
J.clin.Endocrin.44:210,1977
- 45 Ekins,R.P.:
The estimation of thyroxine in human plasma by
an electrophoretic technique.
Clin.Chem.Acta 5:453, 1960
- 46 Faglia,G.; Ferrari,C.; Beck-Peccoz,P.;
Spade,A.; Travaglini,P.; Ambrosi,B.:
Reduced plasma thyrotropin response to thyrotropin
releasing hormone after dexamethasone administra-
tion in normal subjects.
Horm.metab.Res.5:289, 1973

- 47 Faglia, G.; Beck-Peccoz, P.; Ferrari, C.; Ambrosi, B.; Spada, A.; Travaglini, P.: Enhanced plasma thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone following oestradiol administration in man. Clin.Endocrin.2:207, 1973
- 48 Fang, V.S.; Tricou, B.J.; Robertson, A.; Meltzer, H.Y.: Plasma ACTH and cortisol levels in depressed patients: relation to dexamethasone suppression test. Life Sciences 29:931-938, 1981
- 49 Ferrari, C.; Paracchi, A.; Rondena, M.; Beck-Peccoz, P.; Faglia, G.: Effect of two serotonin antagonists on prolactin and thyrotropin in man. Clin.Endocrin.5:575, 1976
- 50 Flament-Durand, J.: The hypothalamus: anatomy and functions. Acta psychiat.belg. 80:364-375, 1980
- 51 Fortier, C.: Interrelationships in the control of ACTH and TSH secretion. Hormones and brain function, Budapest 1971:93-103, 1973
- 52 Frey, H.M.M.; Haug, E.: Effect of prolonged oral administration of TRH on plasma levels of thyrotropin and prolactin in normal individuals and in patients with primary hypothyroidism. Acta Endocrinol.85:744-752, 1977
- 53 Fuller, C.A.; Sulzman, F.M.; Moore-Ede, M.C.: Thermoregulation is impaired in an environment without circadian time cues, Science 199:794-796, 1978
- 54 Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 305, 1972
- 55 Gloebel, B.; Weinheimer, B.: TRH-test during D-T4 application. Nuc.compact.8:44, 1977

- 56 Gold,M.S.; Pottash,A.C.C.; Extein,J.:
Hypothyroidism and depression: Evidence from
complete thyroid function evaluation.
J.Amer.Med.Ass.245:1919-1922, 1981
- 57 Gold,M.S.; Pottash,A.C.C.; Extein,J.:
"Symptomless" autoimmune thyroiditis in
depression. Psychiat.Res.6:261-269, 1982
- 58 Goldstein,J.:
Workshop on circadian. and ultradian variations
of pituitary hormones in man.
Brussels, November 29-30, 1979
- 59 Goldstein,J.; Van Canter.E.: Linkowski,P.et al:
TSH-nyctohemeral pattern in primary depression.
Differences between unipolar and bipolar women.
Life Science 27:1695-1703, 1980
- 60 Goodwin,F.K; Prange,A.J.; Posl,R.M.;
Muscettola,G.; Lipton,M.A.:
Potentiation of antidepressant effects by
L-triiodothyronine in tricyclic nonresponders.
Am.J.Psychiatry 139:1, 34-38, 1982
- 61 Gordin,A.; Saarinen,P.:
Methodological study of the radioimmunoassay
of human thyrotrophin.
Acta endocrin. (KbH.) 71:29-36, 1972
- 62 Gregoire,F.; Bauman,H.; de Buck, R.;
Corvilain, J.:
Hormone release in depressed patients before
and after recovery.
Psychoneuroendocrinology 2:303-312, 1977
- 63 Gross,J.; Pitt-Rivers,R.:
The identification of 3:5:3-L-triiodo-
thyronine in human plasma.
Lancet 1:439-441, 1952
- 64 Halberg,F.:
Physiologic considerations underlying rhyth-
mometry, with special reference to emotional
illness.de Ajuriaguerra,J.(Ed.), Cycles Bio-
logiques et Psychiatrie.Symposium Bel-Air III,
Genève, Sept. 1967 Georg, Genève, & Masson,
Paris 73-126, 1978
- 65 Hamilton,M:
A rating scale for depression.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 33:573-581, 1960

- 66 Hansen, J.M.; Skovsted, L.; Lauridsen, U.B.; Kirkegaard, C.; Siersbaek-Nielsen, K.:
The effect of diphenylhydantoin on thyroid function.
J.clin.Endocrin.39:785, 1974
- 67 Harrower, A.D.B.; Fyffe, J.A.; Horn, D.B.; Strong, J.A.:
Thyroxine and triiodothyronine levels in hyperthyroid patients during treatment with propranolol.
Clin.Endocrin.7:41, 1977
- 68 Hartmann, K.P.; Henderkott, U.; Hör, G.; Bottermann, P.:
Vergleichende Untersuchungen zum Verhalten der Schilddrüsenhormonspiegel und des TSH-Spiegels im Verlauf experimenteller und thyreostatisch behandelter Hyperthyreosen.
Ver.Dt.Ges.f.inn.Med.81:1559, 1975
- 69 Healy, D.L.; Burger, H.G.:
Increased prolactin and thyrotropin secretion following oral metoclopramide: dose-response relationships.
Clin.Endocrin.7:195, 1977
- 70 Helmchen, H.:
Wechselwirkungen zwischen Antidepressiva und anderen Medikamenten. Kielholz, P.(Ed.):
Der Allgemeinpraktiker und seine depressiven Patienten.
Huber, Bern-Stuttgart-Wien 95-102, 1981.
- 71 Heyma, P.; Larkins, R.G.; Perry-Keene, D.; Peter, C.T.; Ross, D.; Sloman, J.G.:
Thyroid hormone levels and protein binding in patients on long-term diphenylhydantoin treatment.
Clin.Endocrin.6:369, 1977
- 72 Hollister, L.E.; Davis, K.; Berger, P.A.:
Pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in depression
Arch.Gen.Psychiatry 33:1393-1396, 1976
- 73 Hollister, L.E.; Davis, K.L.; Berger, P.A.:
Thyrotropin-releasing hormone and psychiatric disorders.
Neuroregulators and psychiatric disorders
Usdin, E., Hamburg, D.A., Barchas, J.D.(Ed.)
Oxford, N.Y.:250-257, 1977

- 74 Karlberg,B.E.; Kjellman,B.F.; Kagedal,B.:
Treatment of endogenous depression with oral
thyrotropin-releasing hormone and amitriptyline
Acta psychiatr.scand.58:389-400, 1978
- 75 Kendler,K.S.; Davis,K.L.:
Elevated cortico-steroids as a possible cause
of abnormal neuroendocrine function in depressive
illness.
Commun.Psychopharmacol 1:183-194, 1977
- 76 Kijne,B.; Aggernaes,H.; Fog-Möller,F.;
Andersen,H.H.; Nissen,J.; Kirkegaard,C.;
Björing,N.:
Circadian variation of serum thyrotrophin in
endogenous depression.
Psychiat.Res.6:277-282,1982
- 77 Kirkegaard,C.; Smith,E.:
Continuation therapy in endogenous depression
controlled by changes in the TRH stimulation test.
Psychological Medicine 8:501-503, 1978
- 78 Kirkegaard,C.; Bjoerum,C.N.; Cohn,D.;
Lauridsen,U.B.:
TRH stimulation test in manic-depressive illness.
Arch.gen.Psychiat.35:1017, 1978
- 79 Kirkegaard,C.; Carroll,B.J.:
Dissociation of TSH and adrenocortical distur-
bance in endogenous depression.
Psychiatry Research 3:253-264, 1980
- 80 Kirkegaard,C.; Faber,J.:
Altered serum levels of thyroxine, triiodothyro-
nines and diiodothyronines in endogenous depression.
Acta Endocrinol.96:199-207, 1981
- 81 Krieger,D.T.; Krieger,H.P.:
The effect of short-term administration of CNS-
acting drugs on the circadian variation of the
plasma 17-OHCS in normal subjects.
Neuroendocrinology 2:232-246, 1967
- 82 Krieger,D.T.; Aschoff,J.:
Endocrine and other biological rhythms
In: Endocrinology. De Groot,C.J.; Cahill,G.F.;
Odell,W.D.; Martin,L.; Nelson,D.H.; Potts,J.T.;
Steinberger,E.; Winegrad,A.(Ed.)
Grune and Stratton, N.Y. 3:2079-2109, 1979

- 83 Krieger,D.T.:
Rhythms in CRF, ACTH and corticosteroids.
In:Endocrine Rhythms. Krieger,D.T.(Ed.)
Raven,N.Y.123:142, 1979
- 84 Kripke,D.F., et al.:
Circadian rhythm disorders in manic-depressives.
Biolog.Psychiat. 13:335-351, 1978
- 85 Kripke,D.; Mullaney,D.; Atkinson,M.,
Huey,L.; Hubbard,B.:
Circadian rhythm phases in affective illnesses
Chronobiologia 6:365-375, 1979
- 86 Kupfer,D.J.; Gillin,J.C.; Coble,P.A.;
Spiker,D.G.; Shaw,D.; Holzer,B.:
REM sleep, naps and depression.
Psychiat.Res. 5:195-203, 1981
- 87 Lauridsen,U.B.; Faber,J.; Friis,T.;
Kirkegaard,C.; Nerup,J.:
TSH release during altered adrenergic and
receptor influences.
Hormon.Metab.Res. 8:406, 1976
- 88 Leebaw,W.E.; Lee,L.A.; Woolf,P.D.:
Dopamine affects basal and augmented pituitary
hormone secretion.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 47:480-487, 1978
- 89 Liewendahl,K.; Majuri,H.; Helenius,T.:
Thyroid function test in patients on long-term
treatment with various anticonvulsant drugs.
Clin.Endocrin. 8:185, 1978
- 90 Linnoila,M.; Leppälä,J.; Seppälä,T.;
Rauta,T.:
Serum gonadotropin and TSH levels after tricyclic
antidepressants in healthy males.
Acta pharmacol. 41:285-288, 1977
- 91 Linnoila,M.; Lamberg,B.A.; Rosberg,G.;
Karonen,S.L.; Welin,M.G.:
Thyroid hormones and TSH, prolactin and LH
responses to repeated TRH and LRH injection
in depressed patients.
Acta psychiat.scand. 59:536-544, 1979

- 92 Lombardi,G.; Panza,N.; Cei,S.; Cosimato,R.; Minozzi,M.:
Radioimmunoassay of thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal subjects in abnormal thyroid states and under catecholaminergic influences. *Acta Endocrin.* 87:70, 1978
- 93 Loosen,P.T.; Prange,A.J.; Lara,P.P.; Pettus,C.:
Thyroid stimulating hormone response after thyrotropin releasing hormone in depressed, schizophrenic and normal women. *Psychoneuroendocrinology*, 2:137-148, 1977
- 94 Loosen,P.T.; Prange,A.J.; Wilson,I.C.:
Influence of cortisol on TRH-induced TSH response in depression. *Am.J.Psychiatry* 135:2, 244-246, 1978
- 95 Loosen,P.T.; Prange,A.J.:
Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormon in psychiatric patients: A Review. *Am.J.Psychiatry* 139:4, 405-416, 1982
- 96 Lotti,G.; Delitala,G.; Devilla,L.; Alagna,S.; Masala,A.:
Reduction of plasma triiodothyronine induced by propranolol. *Clin.Endocrin.* 6:405, 1977
- 97 Lucke,C.; Hoffken,B.; Muhlen,A.; van Zur,A.:
The effect of somatostasin on TSH levels in patients with primary hypothyroidism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 41:1082-1084, 1975
- 98 Lucke,C.; Hehrman,R.; Mayersbach von,K.; von Zur Mühle,A.:
Studies on circadian variations of plasma TSH, Thyroxine and Triiodthyronine in man. *Acta endocrinologica* 86:81-88, 1977
- 99 Lumholtz,I.B.; Siersbach-Nielsen,K.; Faber,J.; Kirkegaard,C.; Friis,T.:
Effect of propranolol on extrathyroidal metabolism of thyroxine and 3.3'⁵-triiodothyronine evaluated by noncompartment kinetics. *J.Clin.Endocrin.* 47:587, 1978

- 100 Martin,J.B.; Reichlin,S.; Brown,G.M.:
Regulation of TSH secretion and its disorders.
In:Clinical Neuroendocrinology.F.A. Davis Com-
pany, Philadelphia,USA 9:201-228, 1977
- 101 Masala,A.; Delitala,G.; Devilla,L.; Alagna,S.;
Rovasio,P.P; Lotti,G.:
Effect of apomorphine and piribedil on the
secretion of thyrotropin and prolactin in
patients with primary hypothyroidism.
Metabolism 27:1608, 1978
- 102 Matussek,N.:
Neuroendokrinologische Untersuchungen bei de-
pressiven Syndromen.
Nervenarzt 49:569-575, 1978
- 103 Meltzer,H.V.; Fang,V.S.; Tricon, B.J.;
Robertson,A.; Piyaka,S.K.:
Effect of Dexamethasone on plasma prolactin
and cortisol levels in psychiatric patients.
Am.J.Psychiatry 139:6:763-76, 1982
- 104 Mendels,J.; Stern,S.; Frazer,A.:
Biological concepts of depression
In:Depression: Behavioral, biochemical,
diagnostic and treatment concepts.
Gallant,D.M.; Simpson,G.M.(Ed.) Spectrum
Publications,inc.New York, 3:19-73, 1976
- 105 Michael,R.P.; Gibbons,J.L.:
Interrelationship between the endocrine system
and neuropsychiatry.
International Review of Neurobiology 5:243-302,
606-611, 1963
- 106 Minozzi,M.; Faggiano,M.; Lombardi,G.;
Carella,C.; Criscuolo,T.; Scapagnini,V.:
Effect of L-Dopa on plasma TSH levels in
primary hypothyroidism.
Neuroendocrin.17:147, 1975
- 107 Mortimer,C.H.; Besser,G.M.; Goldie,D.J.;
Hook,J.; McNeilly,A.S.:
The TSH, FSH and prolactin responses to con-
tinuous infusions of TRH and the effects of
oestrogen administration in normal males.
Clin.Endocrin.3:97, 1974
- 108 Moore,R.Y.:
Central nervous control of circadian rhythms.
Frontiers in neuroendocrinology. Ganong,W.F.,
Martini,L.(Ed.).New York, Raven Press 5:185-206,1978

- 109 Motta,M.; Fraschini,F.; Martini,L.:
Short feedback mechanisms in the control
of anterior pituitary function. In: Frontiers
in neuroendocrinology. Ganong,W.F., Martini,L.,
Oxford University Press, London 211, 1969
- 110 Murphy,B.E.P.; Pattee, C.G.:
Determination of thyroxine utilizing the
property of protein binding.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 24:187, 1964
- 111 Naeije,R.; Golstein,J.; Zegers de Beyl,D.;
Linkowskik,P.; Mendlewicz,J.; Copinschi,G.;
Badawi,M.; Leclercq,R.; L'Hermite,M.;
Vanhaelst,L.:
Thyrotropin, prolactin and growth hormone
responses to TRH in barbiturate coma and in
depression.
Clin.Endocrin. 9:49, 1978
- 112 Nemeroff,C.B.; Bissette,G.; Manberg,P.J.:
Neurotensin-induced hypothermia: evidence for
an interaction with dopaminergic systems and
the hypothalamic-pituitary-thyroid axis.
Brain Res. 195:69-84, 1980
- 113 Nicoloff,J.T.; Fisher,D.A.; Appleman,M.D.:
The role of glucocorticoids in the regulation
of thyroid function in man.
J.Clin.Invest. 49:1922-1929, 1973
- 114 Otsuki, M.; Dakota,M.; Baba,S.:
Influence of glucocorticoids on TRH induced
TSH response in man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36:95-102, 1973
- 115 Ozawa,J.; Shishiba,J.:
Lack of TRH-induced TSH secretion in a treatment
with Klinefelters syndrome: a case report.
Endocrinol.Jpn. 22:269-275, 1975
- 116 Papousek,M.:
Chronobiologische Aspekte der Zykllothymie.
Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie
und ihrer Grenzgebiete 43:381-440, 1975
- 117 Parker,D.C.; Pekary,A.A.; Hershman,J.M.:
Effect of normal and reversed sleep-wake
cycles upon nyctohemeral rhythmicity of
plasma thyrotropin: evidence suggestive of
an inhibitory influence in sleep.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 43:318-329, 1976

- 118 Patel,Y.C.; Alford,F.P.; Burger,H.G.:
The 24-hour plasma thyrotropin profile.
Clin.Sci 43:71, 1972
- 119 Patel,Y.C.; Burger,H.G.:
Serum triiodothyronine in health and disease.
Clin.Endocrin.2:339, 1973
- 120 Pfannenstiel,P.:
Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
Berlin: Hemming, Berlin: Grosse; 6-13,38-55, 1979
- 121 Pflug,B.; Tölle,R.:
Disturbance of 24-hour plasma rhythm in endo-
genous depression by sleep deprivation.
Int.Pharmacopsychiat. 6:187-196, 1971
- 122 Pflug,B., et al.:
Depression and daily temperatur. A long term
study.
Acta psychiat.scand. 54:254-266, 1976
- 123 Pickardt,C.R.; Horn,K.; Scriba,P.C.:
Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktions-
diagnostik, Serum-T3-Spiel und TRH-Stimu-
lationstest mit radioimmunologischer TSH-
Bestimmung.
Internist 13:131, 1972
- 124 Pimstone,B.; Becker,D.; Hendricks,S.:
TSH response to synthetic thyrotropin-releasing
hormone in huma protein-calorie malnutrition.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36:779-783, 1973
- 125 Pincus,G.:
A diurnal rhythm in the excretio of urinary
ketosteroids by young men.
J.Clin.Endocrinol. 3:195-199, 1943
- 126 Portnay,G.J.; O'Brian,J.T.; Bush,J., et al:
The effect of starvation on the concentration
and binding of thyroxine and triiodothyronine
in serum and on the response to TRH.
J.Clin.Endocrinol. Metab. 39:191-194, 1974
- 127 Prange,A.J.; Wilson,J.C.; Rabon,A.M. et al:
Enhancement of imipramine antidepressant
activity by thyroid hormone.
Am.J.psychiatry 126:457-469, 1969
- 128 Prange,A.J.; Wilson,J.C.; Breese,G.R., et al:
Hormonal alteration of imipramine response:
a review in hormones behavior and psychopathology.
Sachar,E.J. (Ed.) New York. Raven Press. 1976

- 129 Prange,A.J.:
Patterns of pituitary responses to thyrotropin-releasing hormone in depressed patients: a review.
In: Phenomenology and Treatment of Depression.
Fann,W.E., Karacan,J., Pokorny,A.D., Williams,R.L.,
(Ed.) Spectrum, N.Y. 1-15, 1977
- 130 Rabello, M.M.; Snyder,P.J.; Utiger,R.D.:
Effects on the pituitary-thyroid axis and prolactin secretion of single and repetitive oral doses of thyrotropin-releasing hormone (TRH)
J.Clin.Endocrinol.Metab.39:571-578, 1974
- 131 Rand,M.J.; McCulloch,M.W.:
Modes of action of antidepressants
Burrows (Ed.) Handbook of Studies on Depression
Excerpta Medica 8:139-155, 1977
- 132 Rapoport,B.; Refetoff,S.; Fang,V.S.; Friesen,H.G.:
Suppression of serum thyrotropin (TSH) by L-Dopa in chronic hypothyroidism.: Interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion.
J.Clin.Endocrin. 36, 256, 1973
- 133 Re,R.N.; Kourides,I.A.; Ridgway,E.C. et all:
The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 43:338-346, 1976
- 134 Refetoff,S.; Fang,V.S.; Rapoport,B.; Friesen,H.G.:
Interrelationships in the regulation of TSH and prolactin in man: Effects of L-Dopa, TRH and thyroid hormone in various combinations.
J.Clin.Endocrinol. 38:450, 1974
- 135 Reichlin,S.:
Neuroendocrinology. In:Textbook of Endocrinology, 5 th ed, Williams,R.H.(Ed)
Philadelphia, Sounder,W.B.,Co, 1974
- 136 Rinieris,P; Christodoulou,G.N.; Souvatzoglou,A.; Koutras,D.A.; Stefanis,C.:
Free-thyroxine index in mania and depression.
Comprehensive Psychiatry 19,6:561-563, 1978
- 137 Rootwelt,K.; Ganes,T.; Johannessen,S.I.:
Effect of carbamazepin, phenytoin and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 38:731, 1978

- 138 Rubenstein,H.A.; Butler,J.V.; Werner,S.C.:
Progressive decrease in serum triiodothyronine
concentrations with human aging: Radioimmuno-
assay following extraction of serum.
J.Clin.Endocrinology Metab.37:247-253, 1973.
- 139 Rubin,R.T.; Poland,R.E.; Hays,S.E.:
Psychoendocrine research in endogen depression,
a review.
In: Biological psychiatry today,
Obiols,J., Ballus,C., Gonzalez-Monchis,E. and
Pujol,J.(Ed.), Elsevier/North Holland, Amster-
dam 684-688, 1979
- 140 Rubin,R.T.; Poland,R.E.:
The dexamethasone suppression test in depression:
Advantages and limitations.
In: Proc.XIII C.J.N.P.Congress, Jerusalem, Israel,
20-25 June 1982, 1983
- 141 Rubin,R.T.; Poland,R.E.:
The chronoendocrinology of endogenous depression.
In: Neuroendocrine Perspectives, Müller,E.E.,
MacLeod,R.M.(Ed.) Elsevier Biomedical Press
Amsterdam, 1:305-337, 1982
- 142 Rutlin,E.; Haug,E.; Torjesen,P.A.:
Serum thyrotropin, prolactin and growth hormone
response to TRH during oestrogen treatment.
Acta endocrin.84:23, 1977
- 143 Sachar,E.J.; Hellman,L.; Roffwarg,H.P.;
Halpern,F.S.; Fukushima,D.K.; Gallagher,T.F.:
Disrupted 24-hour patterns of cortisol sekretion
in psychotic depression.
Arch.Gen.Psychiati 28:19-24, 1973 a
- 144 Sachar,E.J.:
Endocrine abnormalities in depression.
In: Handbook of affective disorders, Paykell,E.S.
(Ed.)
Edinburgh, London, Melbourne, N.Y
Churchill Livingstone: 191-201, 1982
- 145 Sawin,C.T.; Hershman, J.M.:
Clinical use of thyrotropin-releasing hormone.
Pharmacol Ther C 1:351-366, 1976
- 146 Scanlon,M.F.; Lewis,M.; Weightman,D.R.; Chan,V.;
Hall,R.:
The neuroregulation of human thyrotropin secretion.
Front.Neuroendocrinol.6:333, 1980

- 147 Scanlon,M.F.; Wectman,A.P.; Lewis,M.;
Pourmand,M.; Rodriguez-Arnas,W.D.;
Weightman,D.R.; Hall,R.:
Dopaminergic modulation of circadian
thyrotropin rhythms and thyroid hormone
levels in euthyroid subjects.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 51:1251, 1980
- 148 Schildkraut,J.J.:
The catecholamine hypothesis of affective
disorder: A review of supporting evidence.
Amer.J.Psychiat.112:509-522, 1965
- 149 Shenkman,L.; Imai,Y.; Kataoka,K.;
Hollander,C.S.:
Prostaglandins stimulate thyroid function
in pregnant women.
Science 184:81, 1974
- 150 Smyth,P.P.A.; Turner,J.J.; O'Donovan,D.K.:
Effect of silboestrol therapy on thyrotropin
releasing hormone (TRH) responsiveness in
males.
Clin.Endocrin.6:139, 1977
- 151 Snyder,P.J.; Utiger,R.D.:
Repetitive administration of thyrotropin-
releasing hormone results in small elevations
of serum thyroid hormones and in marked inhi-
bition of thyrotropin response.
J.Clin.Invest.52:2305-2312, 1973
- 152 Spencer,C.A.; Greenstadt,M.A.; Wheeler,W.S.,
et al:
The influence of long term low dose thyrotropin
releasing hormone infusions on serum thyro-
tropin and prolactin concentrations in man.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 51:771-775, 1980
- 153 Sowers,J.R.; Catania,R.A.; Hershman,J.M.:
Evidence for dopaminergic control of circadian,
variations in thyrotropin secretion.
J.Clin.Endocrinol.Metab.54, 4:673-675, 1981
- 154 Staub,J.J.; Girad,J.; Mueller-Band,J.et al.:
Blunting of TSH response after repeated oral
administration of TRH in normal and hypothyroid
subjects.
J.Clin.Endocrinol.Metab.46:260-265, 1978.
- 155 Targum,S.D.; Sullivan,A.C.; Byrnes,S.M.:
Neuroendocrine interrelationships in major
depressive disorder.
Am J.Psychiatry 139:3.282-286, 1982

- 156 Taub,J.M.; Berger,R.S.:
Acute shifts in the sleep wakefulness
cycle: Effects on performance and mood.
Psychosomatic Medicine 36:164-173, 1974
- 157 Thomas,J.; Shahid,D.; Donovan,M.:
Effect of narcotics on the reproductive
system.
Adv.Sex Horm.Res.3:169, 1977
- 158 Tuomisto,J.; Mannisto,P.; Lamberg,B.-A.;
Linnoila,M.:
Effect of cold exposure on serum thyrotropin
levels in man.
Acta Endocrinologica, 83:522-527, 1976
- 159 Vale,W.; Brazeau,P.; Rivier,C.,et al:
Inhibitory hypophysiologic activity of
hypothalamic somatostatin.
Fed.Proc.32:211, 1973
- 160 van Cauter,E.; Lequerca,R.; Vanhaelst,C.;
Golstein,J.:
J.Clin.Endocrinologica, 39:645, 1974
- 161 Vigneri,R.; Pezzino,V.; Filetti,S.;
Squatrito,S.; Galbiati,Al; Polosa,P.:
Effect of dexamethasone on thyroid hormone
response to TSH.
Metabolism 24:1209, 1975
- 162 Wagner,D.R.; Weitzman,E.D.:
Neuroendocrine secretion and biological
rhythms in man.
Psychiat.Clin.,North-Ami 3:223-250, 1980
- 163 Weeke,J.:
Circadian variation of serum thyrotropin level
in normal subjects.
Scand.J.Clin.Lab.Invest.31:337-342, 1973
- 164 Weeke,J.; Gundersen,H.J.:
Circadian and 30 minutes variation in serum
TSH and thyroid hormones in normal subjects.
Acta endocrinol.89:659-672, 1978
- 165 Weeke,A.; Weeke,J.:
Disturbed circadian variation of serum thyrotropin
in patients with endogenous depression.
Acta Psychiatrica Scandinavica 57:281, 1978

- 166 Weeke,A. and Weeke,J.:
The 24-hour pattern of serum TSH in patients
with endogenous depression
Acta Psychiat.Scand. 62:69-74, 1980
- 167 Wehr,T.A., et al.:
Phase advance of the circadian sleep-wake
cycle as an antidepressant.
Science 206:710-713, 1979
- 168 Wehr,T.A.; Goodwin,F.K.:
Biological rhythms and psychiatry.
In: American Handbook of Psychiatry,
Seventh Vol, Second Ed., Avicti,S.,
Brodie,K.H., (Ed.), Basic Books 1980
- 169 Wehr,T.A.; Wirz-Justice, A.:
Circadian rhythm.mechanisms in affective
illness and in antidepressant drug action.
Pharmacopsychiat. 15:31-39, 1982
- 170 Weitzman, E.D.,et al.:
Twenty-four hour pattern of the episodic sec-
retion of cortisol in normal subjects.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 33:14-22, 1971
- 171 Weitzman, E.D.:
Chronobiology of man
Human.Neurobiol. 1:173-183, 1982
- 172 Wenzel,K.W.; Meinhold,H.; Herpich,M.;
Adlkofer,F.; Schleusener, H.:
TRH-Stimulationstest mit alters- und ge-
schlechtsabhängigem TSH-Anstieg bei Normal-
personen. Klin.Wschr.52:722, 1974
- 173 Wenzel,K.W.:
Einfluß von pharmakologischen Substanzen
auf die in-vitro-Tests der Schilddrüsen-
diagnostik:Anlaß zu diagnostischen Irr-
tümern.
Therapiewoche 30:397, 1980
- 174 Wheatley,D.:
Potentiation of amitriptyline by thyroid
hormone. Arch.Gen.Psychiatry. 26:229-233,1972
- 175 Whybrow,P.C.; Coppen,A.; Prange,A.Jr.,et al.:
Thyroid function and the response to triiodo-
thyronine in depression.
Arch.Gen.Psychiatry 26:242-245, 1972

- 176 Widerlöv, E.; Wide, C. and Sjöström, R.:
Effects of tricyclic antidepressants
on human plasma levels of TSH, GH and
prolactin.
Acta Psychiatr. scand. 29, 58, 5:449-456, 1978
- 177 Wilber, J.F.; Utiger, R.D.:
The effect of glucocorticoids on thyro-
tropin secretion.
J. Clin. Invest. 48:2096-2103, 1969
- 178 Wilson, I.C.; Prange, A.J. Jr.; McClane, T.K. et al:
Thyroid-hormone enhancement of imipramine
in non-retarded depression.
N. Engl. J. Med. 282, 1963-1967, 1970
- 179 Wood, W.G.; Stalla, G.; Müller, O.A.; Scriba, P.C.:
A rapid and specific method for separation of
bound and free antigen in radioimmunoassay systems.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 17:111-114, 1979
- 180 Woolf, P.D.; Lee, L.A.; Schalch, D.S.:
Adrenergic manipulation and thyrotropin-
releasing hormone (TRH)-induced thyrotropin
(TSH) release.
J. Clin. Endocrin. 35:616, 1972
- 181 Yalow, R.S.; Berson, S.A.:
Assay of plasma insulin in human subjects
by immunological methods.
Natures (Longdon) 184, 1959
- 182 Yamaji, T.; Shimamoto, K.; Kosaka, K.;
Isorugi, K.:
Heterogeneity of prolactin and TSH response to
TRH in hypogonadotropic hypogonadism.
J. clin. Endocrin. 45:319, 1977
- 183 Ylikahri, R.H. et. al:
Acute effects of alcohol on anterior pituitary
secretion of the tropic hormones:
J. clin. Endocrin. 46:715, 1978
- 184 Zaboni, A.; Zaboni-Musiaccia, W.; Zanussi, C.:
Enhanced TSH stimulanting effect of TRH by
sulpiride.
Acta endocrin. 91:257, 1979

Lebenslauf

Am 26. Februar 1954 wurde ich als Tochter des Frauenarztes Dr. Paul Mehringer und seiner Frau Maria in München geboren. Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Simmern-Volsschule in München. Im Herbst 1964 trat ich in das Maximiliansgymnasium, 1972 in das Nymphenburger Gymnasium ein. Im Juni 1973 schloß ich dort meine Schulausbildung mit dem Abitur ab. Ab 1973 begann ich die Ausbildung zur Medizinisch-Technischen Laboratoriumsassistentin an den Walnerschulen in München, welche ich im November 1975 mit der staatlichen Prüfung abschloß.

Im Wintersemester 1975/76 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, das ich im Januar 1981 mit der Approbation als Zahnärztin beendete. Seit 1981 war ich als Assistenz Zahnärztin an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in München und in freier Praxis beschäftigt.

